

УДК 615.21:612. 824+616.12-008.331+616-092.9

Ցիտիկոլինի ազդեցությունը առնետների ուղեղային արյան շրջանառության վրա

Տ.Ս. Գրիգորյան

*Մ. Հերացու անվան ԵՊԲՀ կլինիկական դեղաբանության ամբիոն
0025, Երևան, Արմավյանի փ., 58*

Բանալի բառեր. ցիտիկոլին, ուղեղային արյան շրջանառության խանգարում, արյան ճնշման փոփոխություն

Չնայած առկա դեղամիջոցների լայն տեսականու, որոնք կիրառվում են ուղեղային արյան շրջանառության (ՈւԱՇ) խանգարումների շտկման համար, ժամանակակից նյարդաբանության հիմնահարցերից է շարունակում մնալ ուղեղի հյուսվածքի արյան մատակարարման դեղաբանական շտկումը, քանի որ նկատվում է նշված ախտահարման աճի միտում: Այսպես, եթե 1990-ական թվականներին ուղեղ-անոթային խանգարումները հանդիսանում էին ընդհանուր մահացության 7-րդ պատճառը, ապա ըստ հաշվարկների 2020թ-ին կգրավեն 3-րդ տեղը, և կդառնան հաշմանդամության հիմնական պատճառներից մեկը [6]:

Ուղեղանոթային ակտիվությամբ օժտված բազմաթիվ դեղերի մեջ իրենց ուրույն տեղն ունեն էնոթգեն ֆիզիոլոգիական ակտիվ միացությունները և դրանց հիման վրա ստեղծված դեղերը [12]: Այս առումով առանձնակի ուշադրության է արժանանում ցիտիլին-5-դիֆոսֆոխտլին՝ ՑԴՖԽ (ցիտիկոլինը), որն իրենից ներկայացնում է ցիտիլինի և խոլինի բարդ էսթեր [9]:

Վերը նշվածը հիմք հանդիսացավ ցիտիկոլինի ուղեղի արյան շրջանառության վրա ցուցաբերած էֆեկտների հետազոտման համար:

Ցիտիկոլինը օրգանիզմում, հիդրոլիզի ենթարկվելով, առաջացնում է ցիտիլին և խոլին, որոնք, չնայած իրենց լիցքի, հատուկ փոխադրիչների միջոցով հեշտությամբ թափանցում են գլխուղեղ ընդուղայ մինչև նեյրոններ [1]: Առաջացած խոլինը ելանյութ է հանդիսանում ացետիլխոլինի սինթեզի համար, որը նպաստում է մուսկարինային ընկալիչների ակտիվացմանը կենտրոնական նյարդային համակարգում [3]: Պարզաբանված է, որ ցիտիկոլինի ազդեցությամբ ուղեղի

հյուսվածքներում նկատվում է բիոգեն ամինների, ինչպես նաև նեյրո-ակտիվ ամինաթթուների պարունակության մեծացում [5,13,15]: Բացի այդ, ցիտիկոլինը խթանում է բջջի էներգետիկ փոխանակությունը, վերականգնելով ուղեղային արյան շրջանառության խանգարումների ժամանակ նկատվող խաթարված միտոքոնդրիալ Na/K ԱԵՖ-ազի ակտիվությունը: Ավելին, ցիտիկոլինը կանխում է կարդիոլիպինի (միտոքոնդրիալ թաղանթի գլխավոր կոմպոնենտներից մեկի) և սֆինգոլիպինի (բջջաթաղանթի ֆունկցիոնալ ակտիվ ֆոսֆոլիպիդի) քանակների փոփոխությունը և ընկճում է ճարպերի պերօքսիդացումը:

Նյութն ու մեթոդները

Հետազոտությունը կատարվել է 180-200 գ զանգվածով ոչ ցեղական սպիտակ արու առնետների վրա: Բոլոր կենդանիները պահվել են լաբորտոր վիվարիումի պայմաններում: Ընդհանուր անզգայացումը իրականացվել է նեմբուտալի ներորովայնային (ն/ո) ներարկումով (40մգ/կգ հաշվարկով): Աջ կարոտիայան զարկերակի կապումը (ԱԿԶԿ) կատարվել է N 6-0 նեյլոնե մետաքսե թելի միջոցով (Surgical Specialties Co., Reading, PA, USA) [8,14]: Աջ կիսագնդի տեղային ուղեղային արյունահոսքը (ՏՈԻԱՀ) չափելու համար կիրառվել է Laser-Doppler-Flowmeter (LDF) սարքը (Transonic System Inc. BLF-21, USA) [10]: ԱԿԶԿ-ից հետո առնետները ֆիքսվել են ստերեոտաքսիկ սարքավորման միջոցով (Stoelting, wood dale, IL, USA): Առնետները ֆիքսելուց հետո իրականացվել է 4.5x6մմ չափսի զանգոսկրահատում բարձր արագությամբ հորատման մեքենայի օգնությամբ (OP_Microscope, Zeiss, Wetzler, Germany): LDF սարքը կցված է գրանցող սարքին, որը գրաֆիկորեն պատկերում է արյունահոսքի ցուցանիշի փոփոխությունները [11]:

Որպես ՏՈԻԱՀ-ի ելակետային արժեք ընդունվել է այն ցուցանիշը, որը գրանցվել էր նախքան ԱԿԶԿ-ը, որից հետո ն/ո ներարկվել է պատրաստուկը (12,5մգ/կգ դեղաչափով): Ցիտիկոլինի ներարկումից հետո մոնիտորինգը շարունակվել է առաջիկա 60ր-երի ընթացքում:

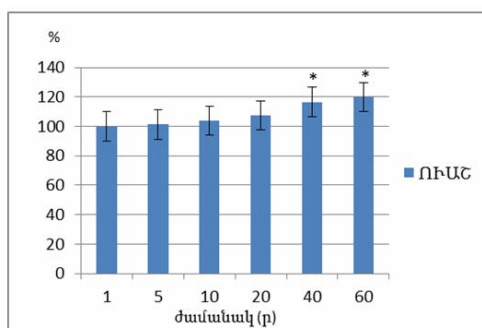
Հետազոտության ընթացքում նաև չափվել է առնետների արյան սիստոլիկ ճնշումը (ԱՍՃ), արյան դիաստոլիկ ճնշումը (ԱԴՃ) և արյան միջին ճնշումը (ԱՄՃ): Վերջիններս չափելու համար կիրառվել է ճնշման չափման Tail-Cuff եղանակը [12]: Այս եղանակը տարբերվում է մյուսներից իր բարձր զգայունությամբ օժտված սրտի հաճախականությունը (ՍՀ) գրանցող ցուցիչի և արյան միջին ճնշումը (ԱՄՃ) չափելու հնարավորության շնորհիվ: Կենդանիների արյան ճնշումը և ՍՀ-ը չափվել են նորմալում և դեղի ն/ո ներարկումից հետո 60ր-երի ընթացքում առանց ընդհանուր անզգայացման: Հարկ է նշել, որ ճնշման

չափիչ սարքը միացված է ջերմակարգավորիչին [4]: Նախքան արդյունքների գրանցումը կենդանիները նախօրոք ադապտացվել են վերոնշյալ պայմաններին:

Հաշվարկները կատարվել են Microsoft excel 2010 ծրագրի միջոցով: Ստացված արդյունքների վիճակագրական մշակումը իրականացվել է ըստ ANOVA միագործոն դիսպերսված անալիտիկ մեթոդի [2] : Ստացված արդյունքների հավաստիությունը գնահատվել է ըստ Ստյուդենտի t-չափանիշի:

Արդյունքները և դրանց քննարկում

Ինչպես վկայում են կատարված փորձերի արդյունքները, ցիտիկոլինը օժտված է ուղեղային արյան շրջանառությունը խթանելու հատկությամբ: Այսպես դեղի ներմուծումից արդեն իսկ 5 րոպե անց նկատվում է տեղային արյունահոսքի (ՏՈԻԱՀ) աճ, որն իր առավելագույն արժեքին է հասնում ներմուծման 40-րդ րոպեին (16,6%), պահպանվելով գրեթե նույն մակարդակի վրա ավելի քան 90 րոպեների ընթացքում (նկ. 1):



Նկար 1. Ցիտիկոլինի ազդեցությունը ՌԻԱՀ վրա, (n=6), $M \pm SD$, *-p<0,05

Ցիտիկոլինի ազդեցության ուսումնասիրությունը ուղեղի ՌԻԱՀ վրա, վերջինիս խանգարման պայմաններում, ցույց տվեց, որ դեղի ազդեցությունը տվյալ դեպքում ավելի արտահայտված է (նկ. 2): Տվյալների վիճակագրական մշակումը ցույց տվեց, որ ԱԿԶԿ հետևանքով գրանցվել է ուղեղի կեղևի արյունահոսքի նվազում 23,7%-ով (p<0,05): Ցիտիկոլինի ն/ո ներմուծումից հետո նկատվում է արյունահոսքի խթանում, որի աճը 5, 10, 20, 40 և 60-րդ րոպեներում

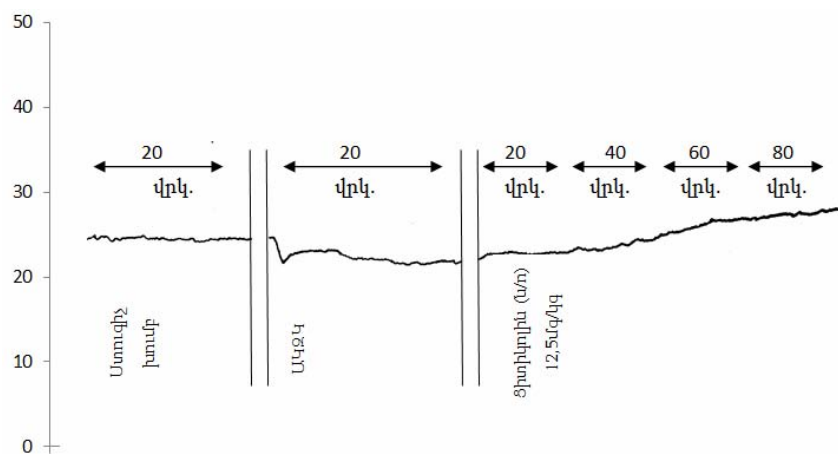
ԱԿԶԿ համեմատ կազմում է 7,5, 10,2, 17,8, 32,4 և 34,5% համապատասխանաբար (աղ. 1):

Աղյուսակ 1

Ցիտիկոլինի ազդեցությունը առնետների ՈւԱՇ վրա, $*-p < 0,05$

ՈւԱՇ, %	Ստուգիչ խումբ	ԱԿԶԿ	Ցիտիկոլին (ն/ն, 12,5մգ/կգ)				
			5 ր անց	10 ր անց	20 ր անց	40 ր անց	60 ր անց
	100	76,3±9,4*	82±11,4	84,1±12,3	89,9±12,2*	101,0±15,3*	102,6±14,1*

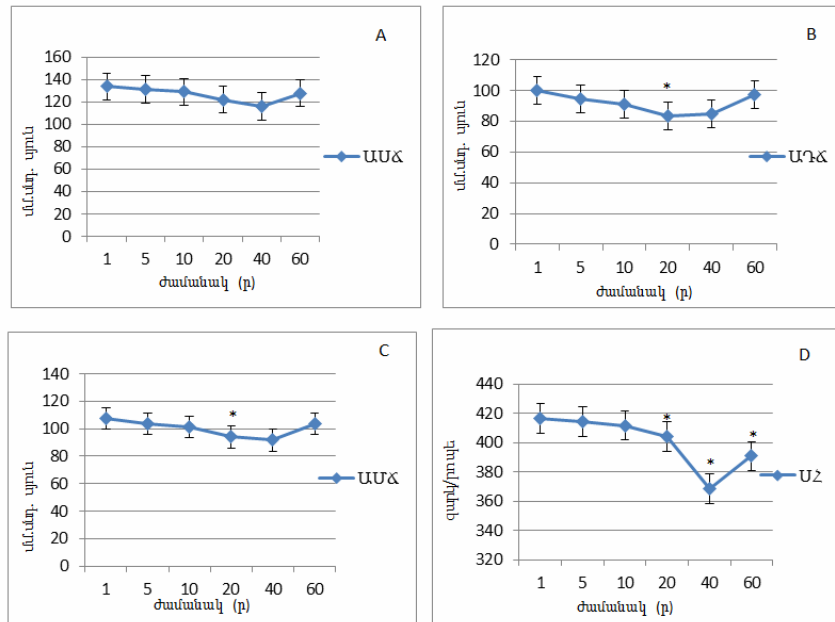
Այսպիսով, ինչպես վկայում են վերը բերված արդյունքները, ցիտիկոլինի կիրառումը՝ կենդանիների ԱԿԶԿ հետևանքով զարգացող ուղեղի արյունահոսքի խաթարման պայմաններում, նպաստում է արյան մատակարարման վերականգնմանը ընդհուպ մինչև ելակետային արժեքի:



Նկար 2. Առնետի ՏՈՒԱՀ-ը ԱԿԶԿ և ցիտիկոլինի ն/ն ներարկման պայմաններում

Հատկանշական է, որ ցիտիկոլինի ազդեցությունը ՈւԱՇ վրա ընթանում է առանց համակարգային ճնշման որևէ զգալի փոփոխության: Ինչպես վկայում են նկ. 3-ում բերված տվյալները, դեղի ներմուծումը չի ուղեկցվում ԱՍՃ, ԱԴՃ, ԱՄՃ և ՍՀ-ի առանձնակի շե-

դումներով, որոնց փոփոխությունները նորմայի համեմատ կրում են աննշան և հիմնականում վիճակագրորեն ոչ հավաստի բնույթ:



Նկար 3. Ցիտիկոլինի ազդեցությունը առնետների ԱՍՀ(А), ԱԴՀ(В), ԱՄՀ(С) և ՍՀ(Д) վրա միանվագ ներմուծումից հետո, (n=10), *-p<0,05

Ամփոփելով փորձերի արդյունքում ստացված տվյալները՝ կարելի է եզրահանգել, որ ցիտիկոլին-5-դիֆոսֆոխոլինը (ցիտիկոլին) բարելավում է ուղեղային արյան շրջանառությունը, հատկապես վերջինիս խաթարման պայմաններում, ընդ որում՝ առանց համակարգային արյան ճնշման վրա ազդեցության: Ստացված տվյալները ապացուցողական հիմք են հանդիսանում ցիտիկոլինի կիրառման համար ուղեղային արյան շրջանառության խանգարման ժամանակ:

Поступила 15.04.13

Влияние цитиколина на кровоснабжение мозговой ткани у крыс

Т.С. Григорян

Полученные результаты свидетельствуют о том, что цитиколин обладает способностью улучшать нарушенный церебральный кровоток.

Способность препарата стимулировать кровоснабжение мозговой ткани в условиях нарушений, вызванных односторонней окклюзией сонной артерии, проявляется без существенных изменений со стороны системного артериального давления. Таким образом, полученные результаты являются доказательной основой для применения цитиколина как средства для коррекции проходящих нарушений кровоснабжения мозга.

Influence of citicoline on cerebral circulation in rats

T.S. Grigoryan

The obtained data have shown that administration of citicoline improves cerebral blood flow in its disturbed conditions caused by carotid artery occlusion without any changes of arterial blood pressure. Thus, the presented results could serve as an evidence-based data for citicoline as an agent for correction of transient cerebral blood flow disorders.

Գրականություն

1. *Ричард Дж. Вуртман* Методы и результаты исследований в экспериментальной и клинической фармакологии, 1995, т. 17, доп. 1.
2. Analyzing ANOVA Designs. Biometrics Information Handbook 5, 1995, 07, p. 9.
3. *Antoni D., Julio S., J.* of the American Heart Association. Stroke, Citicoline Preclinical and Clinical Update 2009-2010, 2011;42:S36-S39.
4. *Bunag R.D. J.* Validation in awake rats of a tail-cuff method for measuring systolic pressure, Appl., Physiol., 1973;vol. 34, p. 279-282.
5. *Cansev M., Ilcol Y.O., Yilmaz M.S.* Peripheral administration of CDP-choline, phosphocholine or choline increases plasma adrenaline and noradrenaline concentrations. Autonomic and Autacoid Pharmacology, 2008;28:41-58.
6. *Darwin R. L.* Epidemiology and Prevention of Cardiovascular Diseases: A Global Challenge, 2011;12-15.
7. *Daugherty A., Rateri G., Hong L. et al.* J. Vis. Exp. Measuring blood pressure in mice using volume pressure, recording a tail-cuff method, 2009;15;(27). pii: 1291.doi: 10.3791/1291.
8. *Galoian K., Scully S., Galoyan A.* Muc-oncogene inactivating effect of prolyne-Rich polypeptides (PRP-1) in the Human Chondrosarcoma JJ 012 cells. Neurochem. Res., 2009; vol. 34, p. 379-385.
9. *Jose A., Gustavo C.* Citicoline in Vascular Cognitive Impairment and Vascular Dementia After Stroke, J. of American Heart Association, 2010;42:S40-S43.
10. *Kurtz T.W., Griffin K.A., Bidani A.K. et al.* Recommendations for blood pressure measurement in humans and experimental animals. Part 2: Blood pressure measurement in experimental animals: a statement for professionals from the subcommittee of professional and public education of the American Heart Association council on high blood pressure research: Hypertension, 2005;vol. 45, p. 299-310.
11. *Li Y., Lu Z., Keogh C.L. et al.* Erythropoietin-induced neurovascular protection, angiogenesis, and cerebral flow restoration after focal ischemia in mice. J. Cereb. Blood. Flow Metab., 2007, vol. 27 (5); p. 1043-1054.
12. *Nicholas T.Z., Michael H.L. and Makato N.* Neurotransmitters and the Normal and Ischemic Cerebral Circulation, N. Engl. J. Med., 1975, vol. 293, p.812-816.

13. *Olivia H., Maria A.M., Antonio C. et al.* Neuroprotection afforded by prior citicoline administration in experimental brain ischemia: effects on glutamate transport. *Neurobiology of Disease*, 2005;18;336–345.
14. *Rand R.P., Burton A.C., Ing T.* The tail of the rat in temperature regulation and acclimatization. *Can. J. Physiol. Pharmacol.*, 1963; vol. 43, p. 257-267.
15. *Rosa Gimenez, Josep Raich and Juan Aguilar* Changes in brain striatum dopamine and acetylcholine receptors induced by chronic CDP-choline treatment of aging mice. *Br. J. Pharmacol.*, 1991;104:575-578.