

О. С. Пашинська, Г. І. Степанюк, О. М. Денисюк, Н. І. Волощук

Застосування вінборону для корекції когнітивного дефіциту за експериментальної алкогольної кардіоміопатії

Вінницький національний медичний університет ім. М. І. Пирогова

Ключові слова: алкогольна кардіоміопатія, вінборон, цитиколін, мілдронат, когнітивний дефіцит

Надмірне вживання алкоголю щорічно завдає величезної шкоди життю та здоров'ю населення в усьому світі. За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я (2018 р.) понад 280 млн осіб мають серйозні розлади, пов'язані з цією проблемою. Щороку зловживання спиртним призводить до 3 млн смертей у всьому світі, а також до інвалідизації та погіршення здоров'я людини, у тому числі скорочення тривалості життя, яка не перевищує 50–52 роки, що на 20 років менше від середнього показника [1]. Реалії сьогодення, а саме, пандемія, посилення тривоги, самотність, соціальна ізоляція сприяють розвитку алкоголізму. Серед осіб у віці від 15 до 49 років алкоголь є основним фактором ризику передчасної смерті, на нього припадає 10 % усіх смертей. За даними British Medical Journal у 2020 році в Англії та Уельсі смертність від алкоголю досягла рекордного рівня. Згідно зі статистичними даними Mothers Against Drunk Driving, у Сполучених Штатах Америки кількість дорожно-транспортних пригод зі смертельними наслідками, що пов'язані з вживанням алкоголю, зросла на 9 %, навіть якщо на дорозі було менше автомобілів. Україна, на жаль, не є виключенням у цій сумній статисти-

ці. Встановлено, що кожен п'ятий українець вживає спиртні напої вище допустимої норми [2].

Найвразливішими до дії етанолу є серце, мозок, печінка, жирова та м'язова тканини. Негативний вплив на серцево-судинну систему може проявлятися розвитком артеріальної гіпертензії, алкогольної кардіоміопатії (АКМП). Внаслідок негативного впливу на мозок має місце порушення пам'яті, деменція, психічні розлади тощо [3, 4].

Хронічне зловживання етанолом призводить до формування коморбідності. Вважають, що в основі загальних патогенетичних механізмів розвитку коморбідних захворювань лежать універсальні механізми, що взаємодіють на геномному та молекулярному рівнях через різні метаболічні процеси. Порушення балансу між процесами оксидативного стресу й активністю антиоксидантів є об'єднувальною ланкою багатьох патологічних станів. Звідси ми можемо припустити, що ліки, яким притаманні антигіпоксанти, цитопротекторна й антиоксидантна дія, можуть використовуватись як наднозологічна терапія [5].

Враховуючи сучасну тенденцію до мінімізації та оптимізації призначень лікарських засобів, нас зацікавив вінборон, оригінальний вітчизняний препарат, політропна дія якого вивчалась науковцями кафедри фармакології Вінницького національного медичного університету ім. М. І. Пирогова

за різноманітних патологічних станів [6]. Зважаючи на виявлені нами в попередніх дослідженнях [6, 7] кардіопротекторні та нейропротекторні властивості препарату, доцільно було дослідити його вплив на динаміку когнітивно-мнестичних функцій щурів з експериментальною АКМП за курсового лікувального введення в організм.

Мета дослідження – вивчити вплив вінборону порівняно з мілдронатом і цитиколіном на когнітивно-мнестичні функції в щурів з експериментальною АКМП.

Матеріали та методи. Досліди проведені на 50 нелінійних щурах-самцях масою 190–210 г. Усі тварини утримувались у віварії Вінницького національного медичного університету імені М. І. Пирогова в умовах природної зміни дня й ночі, на стандартному водно-харчовому раціоні з вільним доступом до води та їжі.

Експерименти проводили відповідно до рекомендацій ДЕЦ МОЗ України «Доклінічні дослідження лікарських засобів» і загальних етичних принципів експериментів на тваринах, регламентованих положеннями «Європейської конвенції про захист хребетних тварин, які використовуються для експериментальних та інших наукових цілей» [8]. Ідентифікацію тварин проводили з використанням системи індивідуальних кольорових міток на тілі, при проведенні досліджень враховувались циркадні ритми тварин.

Перед початком експерименту тварини були розподілені на групи шляхом блочної рандомізації. Вибірку, рандомізацію та розподіл щурів по дослідним групам здійснювали за методом мінімізації відхилень за масою тіла натще. Кожна відібрана тварина була маркована перманентним маркером. До експерименту оби-

рались лише тварини в задовільному соматичному стані, які мали гарні екстер'єрні властивості (маркер здорового стану). Експериментальне токсичне алкогольне ураження серця моделювали внутрішньошлунковим введенням щурам 50 % етанолу (6 г/кг) протягом 9 тижнів [9]. Хронічна алкоголізація організму викликала численні розлади з боку серцево-судинної системи, центральної нервової системи, печінки, нирок тощо. Розвиток АКМП у подальшому верифікували за морфологічними змінами в міокарді щурів (склеротичні зміни, ділянки жирової дистрофії, мозаїчні некрози окремих кардіоміоцитів і дрібні ділянки некрозу незначних груп кардіоміоцитів, компенсаторна гіпертрофія окремих ділянок міокарда, виразні фіброзні зміни). Тварини були поділені на 5 груп: 1 група – контрольні (отримували розчинник); 2 група – тварини з АКМП без лікування; 3, 4 і 5 групи – тварини з АКМП, ліковані вінборонатом, мілдронатом і цитиколіном відповідно. Лікування експериментальної АКМП проводили окремо вінборонатом (Борщагівський ХФЗ) 5 мг/кг/добу, внутрішньом'язово (в/м); мілдронатом (Мілдронат, Гріндекс, Латвія) 50 мг/кг/добу, в/м та цитиколіном (Цераксон, Феррер Інтернаціональ С.А., Іспанія) 250 мг/кг/добу, в/м [7, 10] у 2 прийоми впродовж 2 тижнів, починаючи з 2-го дня після моделювання патологічного стану. Усі препарати досліджувались у терапевтично ефективних дозах, запозичених з літератури.

Локомоторну, орієнтовно-дослідницьку поведінку щурів та їхній емоційний стан вивчали в тесті «Відкрите поле» [11, 15]. Тварин розміщували в центр поля, спостереження проводили протягом 3 хв. Реєстрували рухову активність (кількість перетнутих квадратів або локомоція),

орієнтовно-дослідницьку активність (піднімання на задні лапки (стіжки), заглядування в отвори («нірки»); емоційні реакції та їхній вегетативний супровід (кількість завмирань, грумінгу, фекальних болюсів) [12].

Для вивчення функцій робочої пам'яті використовували метод розпізнання нових об'єктів [13]. У перший день щурів привчали до арени, реєстрацію параметрів не здійснювали. На другий день у протилежних ділянках арени на відстані 30 см від борту розміщували 2 ідентичні предмети й реєстрували час контакту тварин з предметами. Через 24 год тварину знову розміщали в арені, де в тих самих позиціях були розташовані предмети: «Старий об'єкт» (СО) – предмет першого пред'явлення, а другий предмет замінений на «Новий об'єкт» (НО); реєстрували час контакту з предметами (у секундах). Коефіцієнт дискримінації (КД) розраховували за формулою: сумарний час обстеження НО/(сумарний час обстеження СО + сумарний час обстеження СО) \times 100 [14].

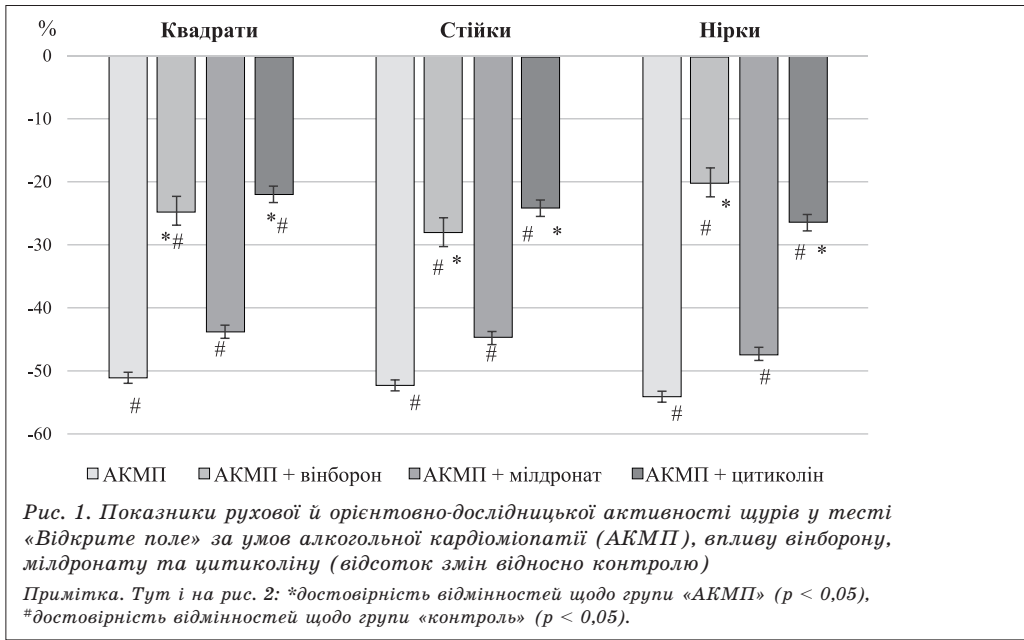
Мнестичні процеси вивчали за відтворенням енграм пам'яті при виробленні умовного рефлексу пасивного уникання (УРПУ) [15]. Тварин розміщували на освітленій платформі приладу та реєстрували латентний період входу до темної камери, де їх піддавали дозованому електробольовому подразненню через електродну підлогу. Збереження рефлексу перевіряли через 24 год за латентним періодом входу до «небезпечної» темної камери. Тварини, в яких цей показник становив понад 180 с, вважалися такими, що досягли критерію навченості.

Статистичну обробку результатів здійснювали з використанням програмного забезпечення MS Excel, Statistica 6.0 [16]. Результати наведено у вигляді $M \pm m$, де M – середне

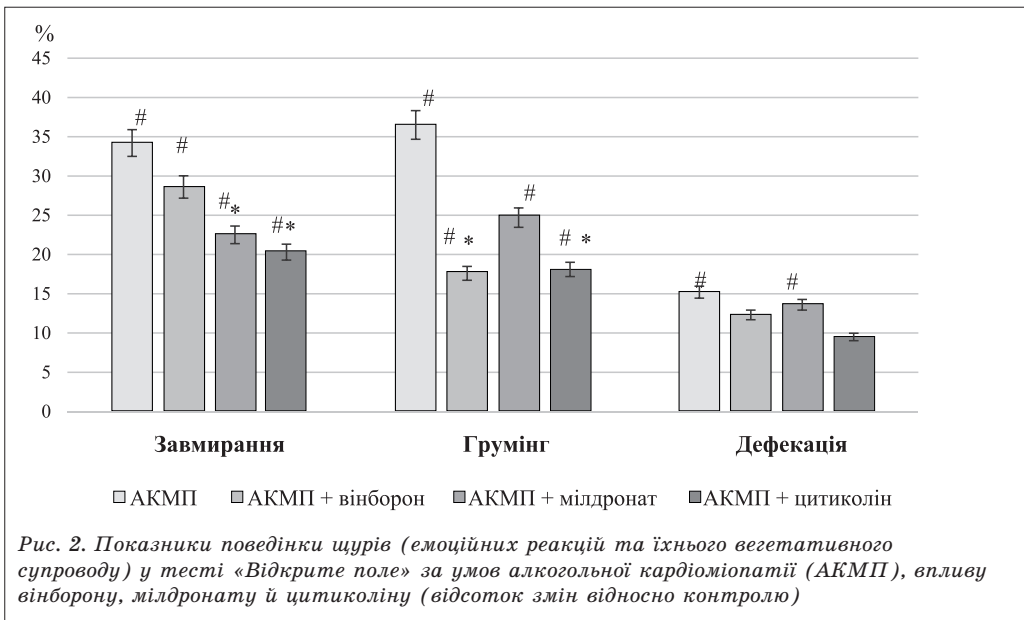
арифметичне значення, m – помилка середнього арифметичного значення. Визначення характеру розподілу ознак у вибірці здійснювали за допомогою критерію Шапіро-Уїлка. Для множинних порівнянь даних використовували ранговий аналіз варіацій за Крускалом-Уоллісом і порівняння вибірок за допомогою критерію Мана-Уїтні. Результати вважали статистично значущими у разі $p < 0,05$.

Результати та їх обговорення. Дослідження поведінкових реакцій у тесті «Відкрите поле» показало, що введення розчинника (контрольна група) вірогідно не впливало на дослідницьку та рухову активність, а також на показники вегетативного балансу порівняно з показниками інтактних тварин. У щурів з АКМП виявлено дефіцит рухової та орієнтовно-дослідницької діяльності порівняно з контрольними тваринами (у середньому на 51,1–54,1 % ($p < 0,05$), рис. 1).

Про пригнічення рухової активності та емоційного стану щурів свідчило вірогідне зниження горизонтальної рухової активності щурів (кількість периферичних квадратів, які перетнула тварина). Про зниження дослідницької діяльності свідчило вірогідне зменшення вертикальних стійок, зменшення кількості перетнутих центральних квадратів при дослідженні горизонтальної рухової активності, а також заглядань у отвори («нірки»). Водночас кількість актів грумінгу та завмирань збільшилась у середньому на 36,5 і 34,2 % відповідно (рис. 2). Отримані дані свідчать про емоційну реактивність піддослідних тварин [17], що може бути наслідком хронічної алкоголізації. Через 7 днів лікування вінбороном, мілдронатом і цитиколіном мало місце покращання показників орієнтовно-дослідницької поведінки та емоційної реактивності, проте показники статистично



значимо не відрізнялись від нелікованих тварин. Через 2 тижні лікування в групах тварин, що отримували вінборон та цитиколін, мало місце статистично вірогідне покращання показників рухової та дослідницької активності (у середньому на 34,3–38,6 %, 32,2–38,1 % відповідно) порівняно з нелікованими тваринами, а також зменшення проявів емоційної реактивності (кількість завмирань і грумінгу). Водночас у групі тварин, що отримували лікування мілдронатом, теж мало місце покращання показників, проте воно було статистично недостовірним. Слід зазначити, що жодний з цих засобів не викликав повної нормалізації показників, що вивчались (наприкінці лікування всі вони статистично відрізнялись від групи контролю).



При дослідженні когнітивно-мнестичних функцій у групі тварин контролю через 24 год середній латентний період входу до темної камери збільшився в 9,2 разу. Кількість щурів, які не входили до темної камери протягом 180 с, тобто, досягли критерію навчаності, складала 90 % (табл. 1).

У тварин з експериментальною АКМП виявлено статистично вірогідне (45 %) зменшення тривалості латентного періоду перебування в світлій камері порівняно з інтактними тваринами. Через 7 днів лікування АКМП вінбороном, мілдронатом і цитиколіном спостерігалось суттєве подовження латентного періоду, проте порівняно з інтактними тваринами цей показник не був статистично вірогідним. Через 2 тижні лікування в групі тварин, які отримували цитиколін, спостерігалось статистично вірогідне порівняно з нелікованими тваринами подовження латентного періоду (38 %), у групах тварин, що отримували вінборон і мілдронат, цей показник становив 36 і 32 % відповідно, що свідчить про формування стійких енграм пам'яті.

Порівняння середніх значень КД в тесті «Розпізнавання нових об'єктів» показало, що в щурів з експериментальною АКМП суттєво порушена здатність диференціювати НО та СО, тобто непросторова пам'ять (табл. 2).

Так КД у цій групі складав 28 % проти 74 % у контрольній групі щурів. На 8 добу після початку лікування мало місце зростання КД у всіх піддослідних групах щурів. У групі тварин, що отримували лікування вінбороном, цей показник становив 45 %, мілдронатом і цитиколіном – 39 та 48 % відповідно, у той час як у щурів без лікування не відмічалось будь-яких змін. Через 14 днів після початку лікування в усіх групах щурів, що отримували лікування, спостерігалось статистично вірогідне збільшення КД, який співставлявся з аналогічним показником інтактних щурів і статистично значимо переважав КД у нелікованих щурів (46 %).

Сумна статистика в Україні та інших країнах світу щодо збільшення вживання алкогольних напоїв і як наслідок розвитку низки уражень внутрішніх органів спонукає науковців-медиків шукати нові шляхи та

Таблиця 1

Показники умовного рефлексу пасивного уникання у тварин з алкогольною кардіоміопатією за впливу вінборону, мілдронату та цитиколіну (n = 10)

Умова експерименту	Кількість тварин зі збереженою набутою навичкою, %		
	вихідний показник (через 24 год після моделювання алкогольної кардіоміопатії)	8-ма доба	15-та доба
Алкогольна кардіоміопатія без лікування	40	50	50
Алкогольна кардіоміопатія + вінборон	40	60	70*
Алкогольна кардіоміопатія + мілдронат	40	60	70*
Алкогольна кардіоміопатія + цитиколін	40	70*	80*
Контроль	90	80*	80*

*Примітка. Тут і в табл. 2: *достовірність відмінностей відносно групи «АКМП без лікування» (p < 0,05).*

Показники поведінки щурів у тесті «Розпізнавання нових об'єктів» за умов алкогольної кардіоміопатії, впливу вінбору, мілдронату й цитиколіну (n = 10)

Умова експерименту	Латентний період (24 год після моделювання алкогольної кардіоміопатії), с		Коефіцієнт дискримінації, %		Латентний період (8-ма доба лікування), с		Коефіцієнт дискримінації, %		Латентний період (15-та доба лікування), с		Коефіцієнт дискримінації, %	
	«Новий» об'єкт	«Старий» об'єкт	«Новий» об'єкт, с	«Старий» об'єкт	«Новий» об'єкт, с	«Старий» об'єкт	«Новий» об'єкт	«Старий» об'єкт	«Новий» об'єкт	«Старий» об'єкт	«Новий» об'єкт	«Старий» об'єкт
Алкогольна кардіоміопатія без лікування	4,212 ± 3,261	10,810 ± 2,912	4,911 ± 2,824	11,530 ± 3,134	4,911 ± 2,824	11,530 ± 3,134	30	10,630 ± 2,341	12,440 ± 3,621	46		
Алкогольна кардіоміопатія + вінборон	4,212 ± 3,261	10,810 ± 2,912	7,822 ± 2,434	9,423 ± 3,142	7,822 ± 2,434	9,423 ± 3,142	45	13,540 ± 2,412	6,131 ± 2,332	69*		
Алкогольна кардіоміопатія + мілдронат	4,212 ± 3,261	10,810 ± 2,912	8,112 ± 2,534	12,610 ± 2,911	8,112 ± 2,534	12,610 ± 2,911	39	12,310 ± 2,812	5,913 ± 2,641	68*		
Алкогольна кардіоміопатія + цитиколін	4,212 ± 3,261	10,810 ± 2,912	11,440 ± 3,231	12,240 ± 2,711	11,440 ± 3,231	12,240 ± 2,711	48	14,830 ± 3,113	5,231 ± 2,115	74*		
Контроль	15,230 ± 3,134	5,421 ± 2,412	16,540 ± 3,714	6,111 ± 2,513	16,540 ± 3,714	6,111 ± 2,513	73*	17,440 ± 3,621	6,334 ± 2,731	73*		

методи лікування та профілактики ускладнень, які виникають внаслідок руйнівної дії етанолу. Відбувається «помолодшання» таких серйозних ускладнень зловживання етанолом, як АҚМП, енцефалопатія, токсичне ураження печінки тощо. Лікування таких пацієнтів часто супроводжується призначенням декількох препаратів, а відтак може призводити до розвитку поліпрагмазії. На думку сучасних науковців одним зі шляхів вирішення даної проблеми може стати так звана супранозологічна фармакотерапія [5].

Відомо декілька механізмів, що можуть викликати пошкодження міокарда за хронічної алкогольної інтоксикації та сприяти розвитку АҚМП [18], серед яких основним є прямий токсичний вплив етанолу та його метаболіту ацетальдегіду на кардіоміоцити, що викликає їхнє пошкодження або загибель [19]. Дія етанолу й ацетальдегіду призводить до зміни структури та функції клітин й їхніх органел, розладів внутрішньоклітинного обміну, порушення структури та функції мітохондрій, зниження синтезу білка й прискорення його катаболізму, оксидантного стресу, посилення синтезу ліпідів, посилення апоптозу, зміни внутрішньоклітинного гомеостазу Ca^{2+} , дисфункції саркоплазматичного ретикулуму, активації симпатoadреналової та ренін-ангіотензинової системи, порушення електролітного обміну (зниження рівня магнію, калію, фосфору) тощо [20].

Оксидативний стрес і порушення мозкового метаболізму, що розвиваються на тлі тривалого зловживання спиртними напоями, здатні призвести до значного пошкодження нейронів головного мозку, що клінічно може проявлятися розвитком неврологічного дефіциту й відчутним зниженням когнітивно-мнестичних

функцій [21, 22]. Лікування таких пацієнтів часто супроводжується призначенням декількох препаратів, що може призводити до розвитку поліпрагмазії [23], й одним зі шляхів вирішення даної проблеми може стати так звана наднозологічна фармакотерапія.

Основні шляхи лікування та профілактики ускладнень при зловживанні алкоголем спрямовані на корекцію метаболічних порушень. Як засіб метаболічної терапії часто застосовують мілдронат. Системна метаболічна й антишемічна дія мілдронату дозволяє використовувати його замість кількох інших препаратів, що виконують лише частину його функцій.

Вважають, що ефективність дії мілдронату полягає в підвищенні толерантності до клітинного навантаження (при зміні кількості жирних кислот). Також він відновлює енергозабезпечення нейронів і стимулює процеси нейромоделювання. Отже, мілдронат може бути препаратом вибору для коморбідних пацієнтів завдяки корекції метаболізму та мультифакторному захисту органів і тканин [5].

Ще одним препаратом, який можна назвати супранозологічним, є цитиколін, який сприяє підвищенню синтезу фосфоліпідів й інтенсивності метаболізму глюкози на рівні мозку, впливає на метаболізм нейромедіаторів, стимулює синтез фосфатидилхоліну в мозку та поліпшує енергетичний обмін у мозку літніх осіб, що корелює з поліпшенням когнітивних можливостей [24, 25]. Цитиколін позитивно впливає на нейроендокринні функції, демонструє нейропротективну, імуномодулювальну й антиапоптотичну дію на моделях нейродегенерації [26, 27]. Відома роль цитиколіну в підвищенні ефективності ендogenousного захисту мозку та

реалізації механізмів відновлення нейронів [28].

Вітчизняний оригінальний препарат вінборон зацікавив нас, перш за все, як препарат з політропною дією, властивості якого досліджувались науковцями кафедри фармакології Вінницького національного медичного університету ім. М. І. Пирогова за різноманітних патологічних станів, у тому числі за АКМП, отже доцільно було дослідити його вплив на когнітивно-мнестичні функції щурів з експериментальною АКМП за курсового лікувального введення в організм. Як референс препарати обрані мілдронат і цитиколін. Фармакологічні ефекти цих препаратів добре вписуються в патогенез АКМП, позитивно впливають на метаболічні процеси, проявляють нейро- та кардіопротекторну дію [5].

Результати проведеного дослідження показали, що за умов курсового двотижневого лікування щурів з АКМП вінборон, мілдронат і цитиколін сприяли відновленню рухової та орієнтовно-дослідницької діяльності, зменшенню емоційно-поведінкової реактивності (за тестом «Відкрите поле»). Виразні статистично вірогідні зміни мали місце після курсового призначення цих лікарських засобів (14 днів). Аналогічна тенденція була й при вивченні когнітивно-мнестичних функцій, а також функцій робочої пам'яті щурів. Через 2 тижні лікування кількість тварин, що зберегли набуті навички в тесті УРПУ, складала 80 % (цитиколін) і 70 % (вінборон і мілдронат). У тесті розпізнання НО наприкінці лікування всі запропоновані препарати статистично значимо підвищували КД, що свідчило про відновлення непросторової пам'яті, порушення якої мали місце в щурів з експериментальною АКМП.

Висока дієвість вінборону, на наш погляд, є наслідком його комплексного механізму дії, наявності протизапальної, мембраностабілізуючої, антиоксидантної, антиапоптотичної, стреспротективної, антигіпоксичної, антишемічної активності тощо. Багатьма дослідженнями доведено ефективність вінборону за уражень головного мозку різного генезу, а також серцево-судинної системи (ішемічна хвороба серця, АКМП, серцеві аритмії тощо) [6, 7]. Саме тому вінборон і показує так звану «дуальну» органопротекторну дію за умов патології, що вивчалась, а за ступенем виразності нейро- та церебропротекції він співставляється з цитиколіном і значно переважає мілдронат. Усе вищезазначене дає підстави вважати вінборон перспективним надзолотичним засобом для ефективного та безпечного лікування АКМП та її ускладнень.

Висновки

У ході проведеного дослідження виявлено, що всі запропоновані препарати при курсовій терапії (14 діб) щурів з АКМП сприяли зменшенню в тварин неврологічного та когнітивного дефіциту. Це проявилось покращанням локомоторної й орієнтувально-дослідницької діяльності, збільшенням відсотка навчених тварин при проведенні тесту УРПУ порівняно з тваринами без лікування ($p \leq 0,05$). За спроможністю покращувати динаміку когнітивно-мнестичних функцій щурів з АКМП вінборон у дозі 5 мг/кг практично співставлявся з цитиколіном і дещо переважав мілдронат. Отримані дані дозволяють рекомендувати застосування вінборону як засобу з плейотропною дією для корекції когнітивних порушень за умов серцево-судинної патології, зокрема АКМП.

1. Дорогой А. П. Алкогольна кардіоміопатія і алкогольна хвороба печінки: проблеми та наслідки вживання алкоголю. *Український кардіологічний журнал*. Додаток 1. 2016. С. 22–30.
2. Рудавка С. І. Соціально-економічні проблеми алкоголізму в Україні та його вплив на здоров'я людини. *Вісник Вінницького національного медичного університету*. 2017. Т. 21. № 2. С. 529–534.
3. Benson S., Tiplady B., Scholey A. Attentional and working memory performance following alcohol and energy drink: a randomised, double-blind, placebo-controlled, factorial design laboratory study. *PLoS One*. 2017. V. 9, № 14 (1). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0209239>.
4. Weafer J., Gallo, D. A., Wit H. Effect of alcohol on encoding and consolidation of memory for alcohol-related images. *Alcoholism, clinical and experimental research*. 2016. V. 40, № 7, P. 1540–1547.
5. Долженко М. М. Мілдронат – наднозологічний препарат для коморбідних пацієнтів. *Здоров'я України. «Кардіологія, Ревматологія, Кардіохірургія»*. 2021. № 4 (77). С. 46.
6. Степанюк Г. І. Вінборон – лікарський засіб з політропними фармакологічними властивостями. Вінниця: Континент-Прим, 2007. 243 с.
7. Пашинська О. С. Вплив вінборону на стан оксидантно-антиоксидантного гомеостазу серця щурів з експериментальною алкогольною кардіоміопатією. *Вісник Вінницького національного медичного університету*. 2013. Т. 17, № 1. С. 16–19.
8. European convention for the protection of vertebrate animals used for experimental and other scientific purposes. – Strasburg : Council of Europe. 1986. № 123. 52 p.
9. Lieber C. S. Medical and nutritional complications of alcoholism: mechanisms and management. New York : Springer. 1992. 595 p.
10. Семеновко Н. О., Степанюк Г. И., Семеновко А. И. Сравнительная оценка лечебного действия соединения DSK-38 и цитиколина в условиях хронической экспериментальной ишемии головного мозга. *Одесский медицинский журнал*. 2014. Т. 141, № 1. С. 31–34.
11. Лабораторні методи досліджень у біології, тваринництві та ветеринарній медицині. В. В. Влізло та ін. Львів : СПОЛОМ, 2012. 764 с.
12. Antoniadis E. A., McDonald R. J. Amygdala, hippocampus, and discriminative fear conditioning to context. *Behavioral Brain Research*. 2000. № 108. P. 1–19.
13. Гриб В. А., Герасимчук В. Р. Оцінка когнітивних функцій у щурів при експериментальному гіпотиреозі. *Актуальні проблеми транспортної медицини*. 2017. Т. 48, № 2. С. 110–113.
14. Le W., Sayana P., Jankovic J. Animal models of Parkinson's disease: a gateway to therapeutics? *Neurotherapeutics*. 2014. V. 11, № 1, P. 92–110.
15. Буреш Я., Бурешова О., Хьюстон Д. П. Методики и основные эксперименты по изучению мозга и поведения. Москва : Высшая школа, 1991. 399 с.
16. Как описывать статистику в медицине. Аннотированное руководство для авторов, редакторов и рецензентов; пер. с англ. под ред. В. П. Леонова. Т. А. Ланг, М. Сесик и др. Практическая медицина, 2011. 480 с.
17. Калувев А. В. Стресс, тревожность и поведение (актуальные проблемы моделирования тревожного поведения у животных). Київ : Енигма, 1998. 124 с.
18. Патогенетические механизмы развития алкогольной кардиомиопатии. Г. А. Фадеев и др. *Вестник современной клинической медицины*. 2019. Т. 12, № 4. С. 74–80.
19. Albakri A. Alcoholic cardiomyopathy: a review of literature on clinical status and meta-analysis of diagnostic and clinical management methods. *Clinical and Medical Investigations*. 2018. V. 3, № 3, P. 1–14.
20. Мостбауер Г. В. Алкогольна кардіоміопатія: сучасний стан проблеми. *Здоров'я України*. 2019. № 3. С. 31–43.
21. Marksteiner J., Bodner T., Gurka P. Alcohol-induced cognitive disorder: alcohol dementia. *Wiener medizinische Wochenschrift*. 2002. V. 152, № 3–4. P. 98–101.
22. Сиволап Ю. П. Злоупотребление алкоголем и фармакотерапия алкоголизма. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2014. Т. 6, № 3. С. 4–9.
23. Сосудистое старение у пациентов пожилого возраста с метаболическим синдромом. С. В. Недогода и др. *Российский журнал гериатрической медицины*. 2020. № 1. С. 74–80.
24. Citicoline in pre-clinical animal models of stroke: a meta-analysis shows the optimal neuroprotective profile and the missing steps for jumping into a stroke clinical trial. A. Bustamante et al. *Journal of neurochemistry*. 2012. V. 123, № 2. P. 217–225.
25. Application of citicoline in neurological disorders: a systematic review. P. Jasielski et al. *Nutrients*. 2020. V. 12, № 1. P. 3113.
26. Protective effect of citicoline against aluminum-induced cognitive impairments in rats. A. O. Abdel-Zaher et al. *Toxicology and industrial health*. 2017. V. 33. № 4. P. 308–317.
27. Аналіз морфометричних та ультраструктурних характеристик гемомікроциркуляторного русла гіпокампу щурів з алоксановим діабетом за умов введення цитиколіну. В. І. Жиліюк, В. Й. Мамчур, Н. С. Петрук, А. Е. Левих. *ScienceRise. Medical science*. 2015. № 7 (4). С. 53–59.
28. Citicoline for treating people with acute ischemic stroke. A. J. Martí-Carvajal et al. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2020. V. 8, № 8.

О. С. Пашинська, Г. І. Степанюк, О. М. Денисюк, Н. І. Волощук
Застосування вінборону для корекції когнітивного дефіциту
за експериментальної алкогольної кардіоміопатії

Збільшення вживання алкогольних напоїв в Україні та світі є причиною зростання алкогольних уражень серця, мозку, печінки тощо. Алкогольна кардіоміопатія (АКМП) супроводжується розвитком енцефалопатії та потребує застосування специфічних засобів корекції. Призначення для лікування коморбідних станів лікарських засобів з політропними фармакологічними властивостями є наразі дуже перспективним.

Мета дослідження – вивчити вплив вінборону порівняно з мілдронатом і цитиколіном на когнітивно-мнестичні функції в щурів з експериментальною АКМП.

Досліди проведені на 50 нелінійних щурах-самцях масою 190–210 г. Експериментальне токсичне алкогольне ураження серця моделювали внутрішньошлунковим введенням щурам 50 % етанолу (6 г/кг) протягом 9 тижнів. Тварини були поділені на 5 груп: 1 група – контроль; 2 група – тварини з АКМП без лікування; 3, 4 і 5 групи – щури з АКМП, які протягом 14 діб отримували лікування вінборону (5 мг/кг/добу, в/м), мілдронатом (50 мг/кг/добу, в/м) і цитиколіном (250 мг/кг/добу в/м) відповідно. Усі препарати досліджувались у терапевтично ефективних дозах, запозичених з літератури. Вплив препаратів на поведінку щурів вивчали в тесті «Відкрите поле», мнестичні процеси – у тесті умовної реакції пасивного уникнення (УРПУ). Для вивчення функцій робочої пам'яті використовували метод розпізнання нових об'єктів.

У ході проведеного дослідження виявлено, що курсова терапія (14 діб) щурів з АКМП усіма запропонованими препаратами сприяла зменшенню в них неврологічного та когнітивного дефіциту. Це проявилось покращанням показників поведінки тварин у тесті «Відкрите поле», збільшенням відсотка навчених тварин у тесті УРПУ порівняно з тваринами без лікування ($p \leq 0,05$). За спроможністю покращувати динаміку когнітивно-мнестичних функцій щурів з АКМП вінборон у дозі 5 мг/кг практично співставлявся з цитиколіном (250 мг/кг) і дещо переважав мілдронат.

Отримані дані дозволяють рекомендувати застосування вінборону як засобу з плейотропною дією для корекції когнітивних порушень за умов серцево-судинної патології, зокрема, АКМП.

Ключові слова: алкогольна кардіоміопатія, вінборон, цитиколін, мілдронат, когнітивний дефіцит

О. С. Пашинская, Г. И. Степанюк, О. Н. Денисюк, Н. И. Волощук
Применение винборона для коррекции когнитивного дефицита при
экспериментальной алкогольной кардиомиопатии

Злоупотребление алкогольными напитками в Украине и мире является причиной роста алкогольных поражений сердца, мозга, печени. Алкогольная кардиомиопатия (АКМП) сопровождается развитием энцефалопатии и требует применения специфических средств коррекции. Достаточно перспективным при лечении коморбидных состояний является назначение лекарственных препаратов с политропными фармакологическими свойствами.

Цель исследования – изучить влияние винборона по сравнению с милдронатом и цитиколином на когнитивно-мнестические функции у крыс с экспериментальной АКМП.

Опыты проведены на 50 нелінійних крысах-самцях масою 190–210 г. Експериментальне токсичне алкогольне ураження серця моделювали внутрішньорічковим введенням крысам 50 % етанолу (6 г/кг) в течение 9 недель. Животные были разделены на 5 групп: 1 группа – контроль; 2 группа – животные с АКМП без лечения; 3, 4 и 5 группы – крысы с АКМП, получавшие в течение 14 суток лечение винбороном (5 мг/кг/сут, в/м), милдронатом (50 мг/кг/сут, в/м) и цитиколином (250 мг/кг/сут в/м) соответственно. Все препараты исследовались в терапевтически эффективных дозах, заимствованных из литературы. Влияние препаратов на поведение животных изучали в тесте «Открытое поле», мнестические процессы – в тесте условной реакции пассивного избегания (УРПИ). Для изучения функций рабочей памяти использовали метод распознавания новых объектов.

В ходе проведенного исследования выявлено, что все предложенные препараты при курсовой терапии (14 суток) крыс с АКМП способствовали уменьшению у животных неврологического и когнитивного дефицита. Это проявилось улучшением показателей поведения в тесте «Открытое поле», увеличением процента обученных животных при проведении теста УРПИ по сравнению с животными без лечения ($p \leq 0,05$). По возможности улучшать динамику когнитивно-мнестических функций крыс с АКМП винборон в дозе 5 мг/кг был практически сопоставим с цитиколином (250 мг/кг) и несколько превосходил милдронат.

Полученные данные позволяют рекомендовать применение винборона в качестве средства с плейотропным действием для коррекции когнитивных нарушений при сердечно-сосудистой патологии, в частности, АКМП.

Ключевые слова: алкогольная кардиомиопатия, винборон, цитиколлин, милдронат, когнитивный дефицит

The use of vinborone for the cognitive deficit correction in experimental alcoholic cardiomyopathy

An increase of alcoholic beverages consumption in Ukraine and in the world is the reason for an increase of alcohol-related damage to the heart, brain, liver, etc. Alcoholic cardiomyopathy (ACMP) is accompanied by the development of encephalopathy and requires specific means of correction. The use of drugs with polytropic pharmacological properties in the treatment of such comorbid conditions is currently promising.

The purpose of the study is to research the effect of vinboron, in comparison with mildronate and citicoline, on cognitive abilities and memory of rats with experimental alcoholic cardiomyopathy.

Experiments were conducted on 50 nonlinear male rats weighing 190–210 g. Experimental toxic alcoholic damage to the heart was modeled by intragastric administration of 50 % ethanol (6 g/kg) to rats for 9 weeks. Animals were divided into 5 groups: 1st group – control; 2nd group – animals with ACMP without treatment; the 3rd, 4th, and 5th groups are rats with ACMP treated for 14 days with vinboron (5 mg/kg/day, i. m.), mildronate (50 mg/kg/day, i. m.) and citicoline (250 mg/kg/day intravenously) respectively.

All drugs were studied in therapeutically effective doses borrowed from the literature. Locomotor abilities and emotional state of rats were studied using the «Open field» test. The method of new objects recognizing was used to study the functions of working memory. Mnestic processes were studied by the passive avoidance test.

In the course of the study, it was found that all proposed drugs during the course therapy (14 days) of rats with ACMP contributed to the reduction of neurological and cognitive deficits in the animals. This was manifested by an improvement of «Open field» test parameters, an increase in the percentage of trained animals when conducting the passive avoidance compared to animals without treatment ($p \leq 0.05$). Vinborone at a dose of 5 mg/kg was practically comparable to citicoline (250 mg/kg) and somewhat superior to mildronate in its ability to improve the dynamics of cognitive and memory functions in rats with ACMP.

The data obtained make it possible to recommend vinborone use as drug with pleiotropic action for the correction of cognitive disorders under cardiovascular pathology, in particular, an alcoholic cardiomyopathy.

Key words: alcoholic cardiomyopathy, vinborone, citicoline, mildronate, cognitive deficit

ORCID ID співавторів:

Пашинська О. С. ORCID ID 0000-0001-5485-9898;

Степанюк Г. І. ORCID ID 0000-0002-0166-9676;

Денисюк О. М. ORCID ID 0000-0002-0698-6945;

Волощук Н. І. ORCID ID 0000-0002-0166-9676.

Надійшла: 22 квітня 2022 р.

Прийнята до друку: 27 червня 2022 р.

Контактна особа: Волощук Наталія Іванівна, доктор медичних наук, професор, кафедра фармакології, Вінницький національний медичний університет ім. М. І. Пирогова, буд. 56, вул. Пирогова, Вінниця, 21018. Тел.: + 38 0 67 307 71 34.
Електронна пошта: voloshchuknatali@gmail.com