

УДК 615.272.3:615.214

О.А. ШАТІЛОВА, С.Ю. ШТРИГОЛЬ, С.І. МЕРЗЛІКІН

Національний фармацевтичний університет

## ЗМІНИ РІВНЯ МОНОАМІНІВ ГОЛОВНОГО МОЗКУ В МИШЕЙ ПІД ВПЛИВОМ НОВОГО ПРОТИДІАБЕТИЧНОГО ЗАСОБУ ДІАКАМФУ

*Аналіз дії діакамфу, пірацетаму та іміпраміну порівняно з інтактним контролем виявив збільшення рівня дофаміну під впливом всіх препаратів, рівень норадреналіну та адреналіну також дещо зростає, вміст серотоніну майже не змінюється. На тлі діакамфу співвідношення вмісту норадреналіну до дофаміну порівняно з інтактом знизилось, що може свідчити про прискорення обігу церебральних катехоламінів. Подібний характер змін вмісту даних медіаторів на тлі пірацетаму та іміпраміну, ймовірно, пояснює співпадіння відповідних ефектів цих препаратів з антиамнестичною та антидепресивною дією діакамфу. Діакамф, пірацетам та іміпрамін посилювали позитивний кореляційний зв'язок між окремими катехоламінами. Отже, встановлена здатність діакамфу підвищувати церебральний рівень катехоламінів і спряженість катехоламінергічних процесів, можливо, свідчить про його дофаміно- та адренотропну дію.*

*Ключові слова:* діакамф; психотропна дія; церебральні моноаміни

### ВСТУП

Частота психосоматичних розладів є досить високою і коливається від 30% до 57% [9]. Психотравмуючі чинники, тривога, страх обтяжують перебіг багатьох захворювань, у тому числі метаболічного синдрому [10]. Діакамф — новий оригінальний препарат, який було розроблено як протидіабетичний засіб, зокрема для лікування метаболічного синдрому [2]. З урахуванням важливості впливу протидіабетичного засобу на психічний стан було проведено дослідження психотропних властивостей діакамфу. Він виявив антидепресивну, антиагресивну, антиамнестичну та антиалкогольну активність [3, 4, 6, 7]. До механізму його психотропної дії може долучатися стимулювальний вплив на імідазолінові рецептори (за антагонізмом зі специфічним блокатором ІІ-імідазолінових рецепторів ефароксаном) [5]. Наступним кроком вивчення його механізму дії було дослідження впливу діакамфу на рівень нейромедіаторів.

**Мета дослідження** — з'ясувати вплив діакамфу на рівень нейромедіаторів головного мозку мишей, а саме серотоніну і катехоламінів: дофаміну та норадреналіну. Також визначали вміст адреналіну, який не є нейромедіатором. Він утворюється не тільки в мозковому шарі наднирників: адреналін синтезується також у головному мозку [11, 13].

### МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Досліджували тканину головного мозку мишей, яким вводили діакамф у дозі 25 мг/кг внутрішньощунково, а також препарати порівняння пірацетам («Дарниця», Україна, 200 мг/кг) та іміпрамін (Melipramin, «Egis», Угорщина, 25 мг/кг) протягом 4 діб, останнє введення здійснювали за 30 хв до вилучення мозку. Евтаназію тварин виконували шляхом дислокації шийних хребців, вилучали головний мозок при температурі 0-2°C, до аналізу зберігали при температурі — 90°C. У тканині головного мозку мишей кількісно визначали вміст серотоніну, дофаміну, норадреналіну та адреналіну методом імуноферментного аналізу, для чого використовували стандартні набори Serotonin-ELISA та TriCat-ELISA (IBL International, Німеччина).

Для статистичної обробки використовували t-критерій Стьюдента та кореляційний аналіз Пірсона за допомогою програми статистичної обробки StatPlus 2009.

### РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

В дослідних групах значних змін у рівні концентрації серотоніну не спостерігалось (табл.). На тлі діакамфу цей показник був лише на 3% нижче, ніж у контролі, на тлі пірацетаму — на 1,5% нижче, іміпраміну — на 4,6% нижче, що не сягнуло достовірного рівня.

Аналіз дії діакамфу, пірацетаму та іміпраміну порівняно з інтактним контролем виявив збільшення рівня дофаміну під впливом всіх препаратів,



**ПОРІВНЯЛЬНИЙ ВПЛИВ ДІАКАМФУ НА РІВЕНЬ МОНОАМІНІВ ГОЛОВНОГО МОЗКУ МИШЕЙ**

Група	Серотонін, нг/г	Дофамін, нг/г	Норадреналін, нг/г	Адреналін, нг/г
Інтактний контроль (n=11)	227,6±5,7	52,9±1,9	61,5±3,4	55,3±3,6
Діакамф, 25 мг/кг (n=6)	219,3±5,6	66,9±6,6*	62,7±6,3	59,3±6,0
Пірацетам, 200 мг/кг (n=13)	222,7±5,0	61,0±8,3	60,5±7,3	54,2±6,3
Іміпрамін, 25 мг/кг (n=5)	215,7±1,6	64,6±6,3	65,5±3,06	64,5±4,2

Примітка. \* — достовірні відмінності з інтактним контролем (p<0,05)

особливо діакамфу, на 26,5% (p<0,05) відносно контролю. Дещо менше підвищили вміст дофаміну пірацетам (на 15,3%) та іміпрамін (на 22,1%). На тлі діакамфу та іміпраміну рівень норадреналіну та адреналіну також дещо зростає.

Оскільки важливе значення в нейрохімічних процесах має не тільки абсолютний рівень медіаторів, але й співвідношення між ними, обчислювали коефіцієнт норадреналін/дофамін. Цей показник дозволяє оцінити інтенсивність обігу катехоламінів, оскільки норадреналін в адренергічних нейронах утворюється саме з дофаміну [1].

На тлі діакамфу співвідношення вмісту норадреналіну до дофаміну порівняно з інтактним контролем достовірно (p<0,01) знизилось (рис. 1).

Іміпрамін та пірацетам також сприяли зниженню цього співвідношення. Але воно виражено менше, ніж під впливом діакамфу, в групі пірацетаму сягає достовірного рівня (p<0,05), а на тлі іміпраміну не є вірогідним. Ці дані дозволяють припустити, що діакамф більшою мірою, ніж пірацетам та іміпрамін прискорює обіг ка-

техоламінів у головному мозку тварин. Такі властивості притаманні багатьом засобам, що виявляють антидепресивну активність [1]. Останню за двома специфічними тестами виявлено в діакамфу [3].

Як відомо, норадреналін синтезується в головному мозку з дофаміну, адреналін частково теж може утворюватися з норадреналіну в головному мозку [11, 13]. Для з'ясування взаємозв'язку між рівнями дофаміну та норадреналіну обчислювали коефіцієнт лінійної кореляції Пірсона (рис. 2), який складає: 0,36 (контроль), 0,93 (пірацетам), 0,99 (діакамф), 0,80 (іміпрамін). Тобто під дією всіх препаратів спостерігалось достовірне підсилення взаємозв'язку між рівнями дофаміну та норадреналіну. Подібні зміни спостерігались у парі норадреналін-адреналін: коефіцієнт кореляції складає: 0,13 (контроль), 0,98 (пірацетам), 0,99 (діакамф), 0,46 (іміпрамін). Також спостерігалась тенденція посилення зв'язку між дофаміном та адреналіном, коефіцієнт кореляції складає: 0,24 (контрольні тварини), 0,93 (пірацетам), 0,997 (діакамф), 0,92 (іміпрамін). Можли-



Рис. 1. Порівняльний аналіз діакамфу, пірацетаму та іміпраміну за співвідношенням норадреналін/дофамін у головному мозку мишей.

Примітка. Достовірні відмінності: \* — p<0,05, # — p<0,005 — з інтактним контролем



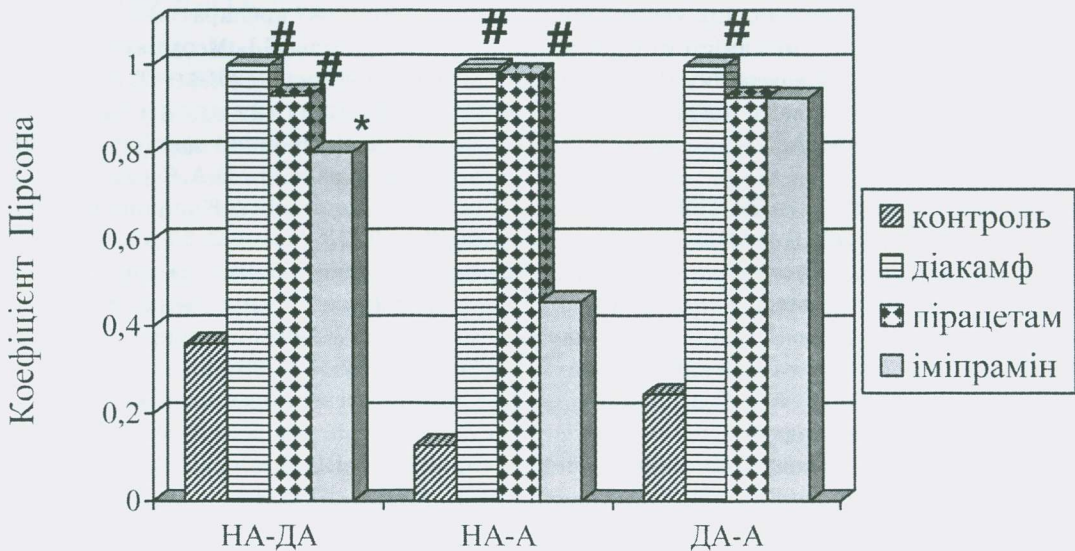


Рис. 2. Рівень кореляції (за коефіцієнтом Пірсона) між катехоламінами під впливом діакамфу, пірацетаму та іміпраміну.

Примітки:

1. НА-ДА — кореляція між рівнем норадреналіну та дофаміну;
2. НА-А — кореляція між рівнем норадреналіну та адреналіну;
3. ДА-А — кореляція між рівнем адреналіну та дофаміну;
4. Достовірні відмінності: \* —  $p < 0,05$ , # —  $p < 0,005$

во, під впливом цих препаратів процеси обігу катехоламінів у головному мозку перебігають більш спряжено.

Щодо зв'язку між вмістом серотоніну та катехоламінів, то в контрольній групі він є слабким (рис.2). Подібна ситуація спостерігається на тлі пірацетаму. Іміпрамін сприяє утворенню сильного позитивного зв'язку в парах серотонін-дофамін, серотонін-адреналін і середнього — в парі серотонін-норадреналін. Діакамф у цьому відношенні суттєво відрізняється від препаратів порівняння — під його впливом виникає сильний негативний зв'язок в усіх трьох парах моноамінів. Вичерпно інтерпретувати значення таких змін навряд чи можливо. Але вони є додатковим свідченням значного втручання діакамфу в нейрохімічні процеси та його психотропну активність.

До механізмів психотропної активності багатьох препаратів долучається вплив на обмін нейромедіаторів та/або нейромоделюляторів головного мозку. Так, трициклічні антидепресанти зменшують зворотне нейрональне захоплення норадреналіну. Це викликає накопичення медіатора та посилення адренергічного впливу [12]. Адреносенсибілізувальною здатністю антидепресантів пояснюється їхня стимулювальна, психоаналептична дія та активація моторики. Отже, встановлена здатність діакамфу підвищувати це-

ребральний рівень катехоламінів і, можливо, саме спряженість катехоламінергічних процесів свідчить про його дофамін- та адренотропну дію. Подібний характер змін вмісту даних медіаторів на тлі класичного ноотропу пірацетаму та антидепресанта іміпраміну, ймовірно, пояснює співпадіння відповідних ефектів цих препаратів з антиамнестичною та антидепресивною дією діакамфу. Отже, збільшення рівня дофаміну, зменшення співвідношення норадреналін/дофамін та збільшення спряженості катехоламінергічних процесів можна вважати однією з ланок механізму психотропної дії діакамфу. Але вплив діакамфу на нейромедіаторні процеси потребує подальшого вивчення, тим більше, що за характером спряженості серотонін- та катехоламінергічних процесів він відрізняється від класичних аналогів за психотропними ефектами ноотропу пірацетаму та антидепресанта іміпраміну.

## ВИСНОВКИ

1. Оригінальний протидіабетичний засіб діакамф збільшує в головному мозку вміст дофаміну та виявляє тенденцію до збільшення рівня норадреналіну та адреналіну.
2. Під впливом діакамфу церебральний рівень серотоніну не змінюється.
3. На тлі діакамфу, який виявляє антиамнестичну та антидепресивну активність, спрямо-

ваність змін рівня церебральних моноамінів і кореляційних зв'язків між вмістом окремих катехоламінів (але не серотоніну і катехоламінів) співпадає зі змінами під впливом пірацетаму або іміпраміну.

#### ПЕРЕЛІК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ ІНФОРМАЦІЇ

1. Э.Б. Арушанян Влияние антидепрессантов на содержание катехоламинов в гипоталамусе и надпочечниках крыс / Э.Б. Арушанян, К.С. Эбелькьян // Эксперим. и клин. фармакол. — 1995. — Т. 58, №6. — С. 14-16.
2. Боднар П.М. Клінічне випробування цукрознижучої та антиоксидантної дії діакамфу — нового фармакологічного засобу / П.М. Боднар, С.І. Мерзлікін, Л.О. Кононенко // Клінічна фармація. — 2001. — №3 (5). — С. 46-48.
3. Есева О.А. Антидепрессивные и антиагрессивные свойства диакамфа / О.А.Есева, С.Ю. Штрыголь, С.И. Мерзликин // Укр. журн. клін. та лабораторної медицини. — 2008. — Т. 3 (№3). — С. 60-64.
4. Есева О.А. Антиалкогольный эффект диакамфу / О.А. Есева, С.Ю. Штрыголь, С.І. Мерзлікін // Ліки України. — 2007. — №112 (додаток). — С.86-87.
5. Есева О.А. Діакамф є агоністом імідазолінових рецепторів / О.А. Есева, С.Ю. Штрыголь, С.І. Мерзлікін // Клінічна фармація в Україні. Матер. VII всеукр. науково-практ. конф. за участю міжнародних спеціалістів, 6-7 листопада 2008 р. — Х.: Вид-во НФаУ, 2008. — С. 88.
6. Есева О.А. Експериментальне вивчення антиамнестичних властивостей пероральних про-
- тидіабетичних препаратів / О.А. Есева, С.Ю. Штрыголь, С.І. Мерзлікін // Буковинський мед. вісник. — 2010. — Т. 14, №1 (53). — С. 118-121.
7. Есева О.А. Ноотропний ефект протидіабетичного засобу діакамф / О.А. Есева, С.Ю. Штрыголь, С.І. Мерзлікін // Клінічна фармація. — 2009. — Т. 13, №2. — С. 59-61.
8. Земляниціна О.В. Оценка нарушенной углеводного и липидного обмена у больных шизофренией // Пробл. эндокринной патол. — 2007. — №2. — С. 38-45.
9. Сучасна діагностика і лікування в неврології та психіатрії / За ред. проф. Т.С. Міщенко, проф. В.С. Підєоритова // Довідник лікаря «Невролог. Психіатр». — К.: «Доктор-Медіа», 2008. — С. 624.
10. Хаустова О.О. Метаболічний синдром Х (психосоматичний аспект) / О.О.Хаустова. — К.: Мед книга, 2009. — С. 129.
11. Ciaranello R.D. Enzymatic synthesis of adrenaline in mammalian brain / [R.D. Ciaranello, R.E. Barchas, G.S. Byers et al.] // Nature. — 1969. — Jan. 25. — Vol. 221 (5178). — P. 368-369.
12. Damberg M. Chronic pharmacological treatment with certain antidepressants alters the expression and DNA-binding activity of transcription factor AP-2 / [M. Damberg, J. Ekblom, L. Oreland et al.] // Life Sci. — 2000. — Dec. 29. Vol. 68 (6). — P. 669-678.
13. Torda C. Hypothalamic adrenaline synthesis after stimulation of the medial forebrain bundle / C. Torda // Br. J. Pharmacol. — 1977. — Sept. Vol. 61 (1). — P. 5-8.



УДК 615.272.3:615.214

О.А. Шатилова, С.Ю. Штрыголь, С.И. Мерзликин

**ИЗМЕНЕНИЯ УРОВНЯ МОНОАМИНОВ ГОЛОВНОГО МОЗГА У МЫШЕЙ ПОД ДЕЙСТВИЕМ НОВОГО ПРОТИВОДИАБЕТИЧЕСКОГО СРЕДСТВА ДИАКАМФ**

Под действием диакамфа, пирацетама и имипрамина по сравнению с интактом наблюдалось увеличить уровень дофамина. Исследуемые препараты практически не влияли на содержание серотонина. Содержание норадреналина и адреналина также незначительно выросло. Соотношение содержания норадреналина и дофамина под действием диакамфа снизилось, что может свидетельствовать об ускорении обмена катехоламинов в головном мозге мышей. Подобный характер изменений под действием пирацетама и имипрамина, возможно, объясняет совпадение соответствующих эффектов препаратов с антиамнестическим и антидепрессивным действием диакамфа. Диакамф, пирацетам и имипрамин усиливают корреляционную связь между отдельными катехоламинами. Таким образом, выявленное влияние диакамфа на церебральные катехоламины возможно, свидетельствует о его дофамино- и адренотропном действии.

**Ключевые слова:** диакамф; психотропное действие; церебральные моноамины

UDC 615.272.3:615.214

O.A. Shatilova, S.Yu. Shtrygol, S.I. Merzlikin

**CHANGES OF MONOAMINES' LEVEL IN MURINE BRAIN UNDER THE INFLUENCE OF AN ANTIDIABETIC MEDICINE DIACAMPH**

Diacamph, an original benzimidazole derivative, was created as an anti-diabetic medicine, which showed cerebroprotector and psychotropic activity such as nootropic and antidepressant in previous research. The purpose of research is to study influence of Diacamph on the level of brain monoamines such as serotonin and catecholamines (dopamine, noradrenalin, adrenalin) in mice. The analysis of diacamph's action (in dose 25 mg/kg) showed significant increase of brain dopamine level and moderate increase of levels of noradrenalin and adrenalin. The ratio of dopamine/noradrenalin under the influence of Diacamph decreased, that may be interpreted as acceleration of catecholamines' metabolic conversion. These changes are typical property of main antidepressants. In addition, Diacamph enhanced the complementarity catecholaminergic processes. Piracetam and Imipramin showed the similar changes. So probable, these properties testify about dopamino- and adrenotropic activity of Diacamph. These results are evidence of significant neurochemical action of Diacamph.

**Key words:** Diacamph; psychotropic activity; brain monoamines

*Адреса для листування:*61001, м. Харків,  
пл. Повстання, 17.

Кафедра технології ліків та клінічної фармакології з фармацевтичною опікою УПКСФ;

тел. (057)733-92-06;

e-mail shtrygol@mail.ru

Надійшла до редакції:

15.12.09