

НООТРОПНИЙ ЕФЕКТ ПРОТИДІАБЕТИЧНОГО ЗАСОБУ ДІАКАМФУ

*O.А.Єсєва, С.Ю.Штриголь, С.І.Мерзлікін**

Інститут підвищення кваліфікації спеціалістів фармації Національного фармацевтичного університету
Національний фармацевтичний університет*

Ключові слова: діакамф; цукровий діабет; когнітивні порушення; ноотропні властивості

Мета роботи полягала у з'ясуванні впливу протидіабетичного засобу діакамфу на стан пам'яті в умовах експерименту. Вивчення проводилось на двох моделях амнезії: антероградної (індукованої скополаміном) та ретроградної, викликаної церебральною ішемією. На моделі скополамінової амнезії, змінюючи час введення діакамфу відносно процедури навчання, оцінювали вплив діакамфу на різні фази пам'яті (від і первинна обробка інформації, консолідація, відтворення). Діакамф у дозі 25 мг/кг проявив виражений антиамнестичний ефект у мишей за тестом умовного рефлексу пасивного уникнення. За антиамнестичною активністю діакамф перевершує пірацетам. Він покращує всі фази пам'яті, особливо від і первинну обробку інформації. До механізму ноотропної дії діакамфу можуть бути залучені його антиоксидантні властивості. Результатами дослідження свідчать, що до механізму антиамнестичної дії діакамфу залучений також стимулювальний вплив на імідазолінові рецептори, оскільки їхня блокада ефароксаном, який є специфічним блокатором імідазолінових рецепторів, скасовує його ефект.

Порушення когнітивних функцій (уваги, пам'яті, мовлення, здатності до аналізу ситуації та прийняття рішення, орієнтації у просторі, праксису) суттєво знижують якість життя та збільшують витрати на лікування. Вони часто зустрічаються при судинних захворюваннях головного мозку, в тому числі на тлі цукрового діабету (ЦД), який викликає ангіопатію [4, 5, 8, 10, 11, 13]. Проте відомі протидіабетичні засоби, як правило, лише нормалізують рівень глюкози крові, не впливаючи на інші патогенетичні ланки розвитку судинної деменції. Тому була б дуже бажана ноотропна активність протидіабетичного препарату.

Діакамф — новий лікарський засіб для лікування ЦД [1]. Нами встановлено, що він проявляє ви-

ражену церебропротекторну дію на моделі церебральної ішемії [2], антагонізм із наркозною дією етанолу [3]. Мета роботи — з'ясувати вплив діакамфу на стан пам'яті в умовах експериментальної моделі амнезії.

Матеріали та методи

Дослідження проводили відповідно до “Загальних етичних принципів експериментів на тваринах” на 100 безпородних білих мишах-самцях масою 15-20 г. Тварин утримували у стандартних умовах віварію. Антиамнестичні властивості діакамфу у дозах 10; 25 і 50 мг/кг внутрішньошлунково досліджували за тестом умовного рефлексу пасивного уникнення (УРПУ) в камері з освітленим та затемненим відсіками (в останньому тварина отримує електро-

болове подразнення) [6]. Використовували два амнезуючих впливи: антероградний (скополамін у дозі 1,5 мг/кг за 30 хв до вироблення УРПУ [6]) та ретроградний (гравітаційна церебральна ішемія [7]). На моделі скополамінової амнезії, змінюючи час введення діакамфу відносно процедури навчання, оцінювали вплив діакамфу на різні фази пам'яті: від і первинну обробку інформації (діакамф перед процедурою навчання), її консолідацію (відразу після навчання) та відтворення (перед відтворенням УРПУ). Збереження УРПУ перевіряли через 24 години за латентним періодом входу до темної камери. Препаратом порівняння обрано пірацетам (ФФ “Дарниця”) у дозах 200 мг/кг та 400 мг/кг [9, 12]. В окремих дослідах на моделі скополамінової амнезії миши уводили специфічний блокатор імідазолінових рецепторів ефароксан (Sigma), 5 мг/кг внутрішньоочеревинно перед діакамфом, далі формували УРПУ та вивчали його збереження через 24 години. Це дозволяло ви-

О.А.Єсєва — клінічний провізор, аспірант кафедри технології ліків та клінічної фармакології з фармацевтичною опікою Інституту підвищення кваліфікації спеціалістів фармації Національного фармацевтичного університету (м. Харків)

С.І.Мерзлікін — доктор фармац. наук, професор кафедри токсикологічної хімії Національного фармацевтичного університету (м. Харків)

Таблиця

**Порівняльний вплив діакамфу на фази пам'яті
при моделюванні скополамінової амнезії у мишей (n = 69)**

Показники	Контроль (n = 7)	Ввід та первинна обробка інформації					Консолідація		Відтворення	
		пірацетам		діакамф			пірацетам	діакамф	пірацетам	діакамф
		200 мг/кг (n = 6)	400 мг/кг (n = 5)	10 мг/кг (n = 6)	25 мг/кг (n = 6)	50 мг/кг (n = 7)	400 мг/кг (n = 7)	25 мг/кг (n = 12)	400 мг/кг (n = 5)	25 мг/кг (n = 8)
Латентний час входу до темної камери, с:										
— вихідне	7,3±2,7	15,8±5,5	9,4±3,7	6,7±1,9	18,3±5,0	8,7±2,5	10,6±3,6	15,3±2,3	17,0±5,9	29,13±6,5
— через 24 год	7,0±0,7	89,0±30,0**	147±33,0*	4,2±0,7	152±18,0*	86,4±34,0**	100±28,8	130±20,8***	131±33,9	144±21,5
Кількість мишей, що досягли критерію навченості через 24 год, абс / %	0%	1/16,7%	4/80%*	0/0%	4/66,7%***,*	3/42,9%**	2/28,6%	7/58,3%	2/40%	5/62,5%

Примітка: достовірні відмінності: * — p<0,01, ** — p<0,05 з показником контролю, *** — p<0,05 з показником препарату порівняння

явити зачленення імідазолінових рецепторів до механізму дії діакамфу.

Результати обробляли статистично за критеріями t Стьюдента, Уайта та кутовим перетворенням Фішера.

Результати та їх обговорення

На моделі скополамінової амнезії діакамф у дозі 10 мг/кг був неефективним. Найбільший ефект він проявив у дозі 25 мг/кг, а у дозі 50 мг/кг дія була менш вираженою (табл.). За антигіперглікемічною активністю доза 25 мг/кг також є найефективнішою [1]. Для подальшого дослідження ноотропних властивостей обрано саме цю дозу.

Діакамф найбільш чітко поліпшує першу фазу пам'яті — ввід та первинну обробку інформації. Під його впливом кількість мишей, які досягли критерію навченості, через добу зросла у 4 рази, а латентний час входу до темної камери — в 1,7 рази порівняно з ефектами пірацетаму (200 мг/кг). Для досягнення антиамнестичного ефекту на рівні діакамфу у дозі 25 мг/кг потрібна була доза пірацетаму 400 мг/кг (табл.). Таким чином, за антиамнестичною дією діакамф приблизно в 16 разів активніше за пірацетам.

Діакамф позитивно впливав і на інші фази пам'яті. При вивчен-

ні консолідації пам'яті латентний період входу до темної камери через 24 години на тлі діакамфу (25 мг/кг) збільшився порівняно з показниками групи пірацетаму (400 мг/кг) у 1,3 рази (p<0,05). Відтворення пам'ятного сліду — третя фаза пам'яті, що взагалі є найбільш стійкою до ноотропних впливів, у мишій, які одержували діакамф, також була дещо краще виражена, ніж на тлі пірацетаму, проте достовірних відмінностей не було (табл.).

Механізми дії відомих ноотропів є надзвичайно складними та багатокомпонентними. Навіть для прототипу групи пірацетаму, незважаючи на майже сорокарічну історію вивчення, він ще не з'явився. До реалізації антиамнестичного ефекту діакамфу можуть бути залучені його антиоксидантні властивості [1], але цей механізм не можна вважати специфічними, оскільки антиоксидантні та ноотропні властивості часто дисоціюють. На моделі скополамінової амнезії попереднє введення ефароксану усуває ноотропний ефект діакамфу, що вивчався в режимі впливу на ввід і первинну обробку інформації. У цьому досліді латентний період входу до темної камери через 24 години після вироблення УРПУ становить лише 31±10,8 с, жодна миша не досягла критерію навченості. Ці результати свідчать, що до механізму антиамнестичної дії

діакамфу залучений стимулувальний вплив на імідазолінові рецептори. Щікаво, що є позитивний досвід застосування при деменції у літніх хворих імідазолінового агоніста моксонідину (фізіотензу) [5].

Гравітаційна ішемія послаблювала УРПУ у контрольних мишій, але не у тварин групи діакамфу. Через 2 доби після моделювання ішемії кількість мишей, що досягли критерію навченості, в контрольній групі склала 60%, а на тлі діакамфу — 100% (p<0,01), латентний час входу до темної камери становив 154 с та 180 с відповідно (p<0,01).

Таким чином, у протидіабетичного засобу діакамфу вперше виявлено ноотропну (мнемотропну) дію, що становить безсумінній клінічний інтерес.

ВИСНОВКИ

1. Діакамф у дозі 25 мг/кг чинить виражений антиамнестичний ефект у мишій з моделями антероградного (індукованого скополаміном) і ретроградного (викликаного церебральною ішемією) порушення пам'яті за тестом умовного рефлексу пасивного уникнення.

2. Діакамф поліпшує всі фази пам'яті, особливо ввід і первинну обробку інформації.

3. До механізму ноотропної дії діакамфу залучений стимулувальний вплив на імідазолінові рецептори.

ЛІТЕРАТУРА

1. Боднар П.М., Мерзлікін С.І., Кононенко Л.О. //Клінічна фармація. — 2001. — Т. 5, №3. — С. 46-48.
2. Єсєва О.А., Штриголь С.Ю., Мерзлікін С.І. //Актуальні питання створення нових лікарських засобів: Матер. Всеукр. науково-практ. конф. студентів та молодих учених 16-17 квітня 2008 р. — Х.: Вид-во НФаУ, 2008. — С. 195.
3. Єсєва О.А., Штриголь С.Ю., Мерзлікін С.І. //Ліки України. — 2007. — №112 (додаток). — С. 86-87.
4. Міщенко Т.С., Божко Г.Х., Харіна К.В., Балкова Н.Б. //Укр. вісник психоневрол. — 2007. — Т. 15, вип. 1, додаток. — С. 88.
5. Остроумова О.Д., Корсакова Н.К., Баграмова Ю.А. //Русс. мед. журн. — 2002. — Т. 10, №1. — С. 34-37.
6. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ. — М.: ИИА "Ремедиум", 2000. — 398 с.
7. Штриголь С.Ю., Штриголь В.С., Єсєва О.А., Тіманюк В.О. //Клінічна фармація. — 2008. — Т. 12 — №2. — С. 39-43.
8. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. — 4th Ed. — Washington: DC, American Psychiatric Association, 1994.
9. Flicker L. Piracetam //Evidence-based Dementia Practice / Ed. by N.Qizilbash. — Oxford: Blackwell Publishing, 2002. — P. 546-548.
10. Guzder R.N., Gatling W., Mullee M.A., Byrne C.D. //Diabetol. — 2006. — Vol. 49. — P. 49-55.
11. Lindholm L.H., Ibsen T., Dahlöf B. et al. //Lancet. — 2002. — Vol. 359. — P. 1004-1010.
12. Mueller W.E., Eckert G.P., Eckert A. //Pharmacopsychiatry. — 1999. — Vol. 32 (suppl.). — P. 2-9.
13. Wittchen H.-U., Jakobi F. //Eur. Neuropsychopharmacol. — 2005. — Vol. 15 — P. 357-376.

Адреса для листування: 61002, м. Харків,
вул. Пушкінська, 53. Тел. (057) 733-92-06.
Національний фармацевтичний університет

Надійшла до редакції 15.09.2008 р.