

УДК 615.272.3:615.214

О.А.Єсева*, С.Ю.Штриголь*, С.І.Мерзлікін**

**ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНЕ ВИВЧЕННЯ АНТИАМНЕСТИЧНИХ
ВЛАСТИВОСТЕЙ ПЕРОРАЛЬНИХ ПРОТИДІАБЕТИЧНИХ ПРЕПАРАТІВ**

*Кафедра технології ліків з клінічною фармакологією та фармацевтичною опікою ІПКСФ (зав. – проф. О.Ф.Пімінов),

**кафедра токсикологічної хімії (зав. – проф. В.С.Бондар)

Національного фармацевтичного університету, м. Харків

Резюме. З'ясовано вплив глібенкламіду, метформіну та розиглітазону, а також діакамфу на стан пам'яті в умовах експериментальної моделі скополамінової амнезії в мишей. Діакамф і розиглітазон в антигіперглікемічних дозах чинять виражений антиамнестичний ефект,

аналогічна дія глібенкламіду дещо менша. Метформін виявляє слабкі антиамнестичні властивості.

Ключові слова: діакамф, розиглітазон, метформін, глібенкламід, антиамнестичні властивості.

Вступ. Порушення когнітивних функцій (уваги, пам'яті, мовлення, здатності до аналізу ситуації та прийняття рішення, орієнтації в просторі, праксису) суттєво знижують якість життя та збільшують витрати на лікування. Вони часто трапляються при цукровому діабеті (ЦД) внаслідок метаболічних та судинних порушень [6]. Тому важливо, щоб протидіабетичні засоби не лише коригували обмін глюкози, а й чинили б додатковий вплив на стан когнітивних функцій. Але відомостей про відповідні властивості препаратів протидіабетичної дії бракує.

Найчастіше при ЦД 2-го типу використовують добре відомі похідні сульфонілсечовини (глібенкламід) і бігуанідів (метформін). Відносно новою є група тіазолідиндіонів – агоністів ядерних рецепторів до активованого проліфератора пероксисом (peroxisome proliferators-activated receptors –PPAR). Вони посилюють дію інсуліну. Високоафінний ліганд γ -субтипу PPAR розиглітазон вважають перспективним засобом лікування хвороби Альцгеймера [7].

Діакамф – оригінальний лікарський засіб для лікування ЦД 2-го типу, похідне бензimidазолу. Він виявляє церебропротекторну дію на моделі ішемії головного мозку, антагонізм із наркозною дією етанолу, що дає підставу очікувати ноотропні властивості. Діакамф чинить також антидепресивний ефект [1].

Мета роботи. З'ясувати вплив глібенкламіду, метформіну, розиглітазону та діакамфу на стан пам'яті в умовах експериментальної моделі амнезії.

Матеріал і методи. Дослідження проводили відповідно до «Загальних етичних принципів експериментів на тваринах» на 57 безпородних білих мишах-самцях масою 15-20 г. Тварин утримували в стандартних умовах виварію. Антиамнестичні властивості досліджуваних препаратів вивчали за тестом умовного рефлексу пасивного уникнення (УРПУ) у камері з освітленим та затемненим відсіками (в останньому тварина отримує електробольове подразнення) на моделі скополамінової амнезії [3]. Скополамін, який викликав антероградну амнезію, у дозі 1,5 мг/кг вводили тваринам за 30 хв до вироблення УРПУ [3]. Збереження УРПУ перевіряли через 24 год за латентним періодом входу до

темної камери. Мишей, які не входили до темної камери протягом 3 хв, вважали такими, що досягли критерію навченості [3]. Досліджувані препарати вводили тваринам внутрішньошлунково протягом трьох діб (останнє введення за 30 хв до введення скополаміну) у дозах, які чинять антигіперглікемічний ефект: глібенкламід – 0,5 мг/кг [5], метформін – 50 мг/кг [10], розиглітазон («Рогліт», Gedeon Rihter) – 4 мг/кг [11], діакамф – 25 мг/кг [1]. Препаратом порівняння обрано класичний ноотроп пірацетам («Дарниця») у дозах 200 мг/кг та 400 мг/кг [8]. Тварин розподілили на вісім груп. Першу склали інтактні контрольні миші, другу – тварини групи контролю амнезії, яким вводили скополамін. Миші груп 3-8, що їх піддавали впливу скополаміну, розподілилися таким чином: група 3 отримувала глібенкламід, 4 – метформін, 5 – розиглітазон, 6 – діакамф, 7 та 8 – препарат порівняння пірацетам відповідно у дозах 200 мг/кг та 400 мг/кг.

В окремих дослідах на моделі скополамінової амнезії мишам вводили специфічний блокатор імідазолінових рецепторів ефароксан (Sigma), 5 мг/кг внутрішньоочередово перед діакамфом, далі формували УРПУ та вивчали його збереження через 24 години. Це дозволяло виявити залучення імідазолінових рецепторів до механізму дії дікаамфу.

Антиамнестичну активність препаратів оцінювали за формулою:

$$AA = \left[\frac{ЛПД - ЛПСК}{ЛПІК - ЛПСК} \right] \times 100\%,$$

де AA – антиамнестична активність, %; ЛПСК і ЛПД – середній латентний період (с) тварин, яким вводили відповідно тільки скополамін і скополамін на тлі досліджуваної сполуки, ЛПІК – латентний період (с) інтактного контролю [4].

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

Результати дослідження та їх обговорення. Виразений антиамнестичний ефект виявлено в діакамфу та розиглітазону (табл.1). Латентний період входу до темної камери через 24 год після вироблення УРПУ на тлі цих препаратів був майже у 8 разів більше, ніж у групі контролю амнезії (p=0,001). У групі діакамфу цей показник кращий, ніж на тлі пірацетаму в дозі 200 мг/кг (p=0,05). Глібенкламід чинив менший ефект.

Таблиця 1

Вплив протидіабетичних препаратів і пірацетаму на пам'ять на моделі скополамінової амнезії у мишей

№	Групи	Латентний період входу до темної камери		Кількість тварин, що досягли критерію навченості, абс/%	Анти-амнестична активність, %
		Вихідний	Через 24 години		
1	Інтактний контроль (n=11)	14,4±2,8	160,5±0,0 p _b =0,001 p ₁₋₂ =0,001	9/81,8	100
2	Контроль амнезії (n= 6)	11,7±3,98	19,5±6,17	0/0	0
3	Пірацетам, 200мг/кг (n=6)	17,8±5,5	89,0±30,0 p _b =0,05 P ₁₋₃ =0,05 P ₂₋₃ =0,01	1/16,7	49
4	Пірацетам, 400мг/кг (n=6)	9,6±3,2	145±31,0 p _b =0,002 p ₂₋₄ =0,002	4/66,7 P ₂₋₄ =0,05 P ₃₋₄ =0,05	89
5	Глібенкламід, 0,5 г/кг (n=7)	20,4±3,5	127,0±24,5 p _b =0,001 p ₂₋₅ =0,001	3/42,9 P ₂₋₅ =0,01	77
6	Метформін, 50мг/кг (n=7)	13,3±4,3	70,4±11,3 p _b =0,001 p ₁₋₆ =0,001 p ₂₋₆ =0,002	0/0	36
7	Розиглітазон, 4 мг/кг (n=8)	20,13±4,6	152,0±21,9 p _b =0,001 p ₂₋₇ =0,001	6/75 P ₂₋₇ =0,01 P ₃₋₇ =0,01	94
8	Діакамф, 25мг/кг (n=6)	18,3±5,0	152±18,0 p _b =0,001 P ₂₋₈ =0,001 P ₃₋₈ =0,05	4/66,7 P ₂₋₈ =0,01	94

Примітки. p_b – вірогідні відмінності відносно вихідного стану тієї самої групи; решта позначок – вірогідності стосуються відмінностей між групами відповідно до їхніх номерів

Метформін виявив слабку антиамнестичну дію, оскільки збільшив латентний період входу до темної камери порівняно з показником групи контролю амнезії тільки в 3,6 раза (p=0,002), критерію навченості не досягла жодна тварина. За антиамнестичною активністю розиглітазон та діакамф дещо перевищили пірацетам у дозі 400 мг/кг (табл. 1).

Механізми дії відомих ноотропів є надзвичайно складними та багатокomпонентними. Навіть для прототипу групи пірацетаму, незважаючи на майже сорокарічну історію вивчення, їх ще остаточно не з'ясовано. Встановлено, що інсулін у головному мозку впливає на білки ADDL, які накопичуються та пошкоджують нейрони хворих на деменцію [7]. Можливо, досліджені протидіабетичні препарати чинять ноотропний ефект за рахунок подібного механізму. Метформін також вважають перспективним для лікування хвороби Альцгеймера, але його антиамнестична дія виявилася слабкіша, ніж у препаратів порівняння. Це можна пов'язати з гідрофільністю, що обмежує його проникнення у головний мозок. Але можливість центральної дії метформіну ще не з'ясовано. Немає вичерпних підтверджень проникнення метформіну через гематоенцефалічний бар'єр, але він

збільшує тривалість життя тварин із моделлю хвороби Гентінгтона та покращує перебіг модельної хвороби Альцгеймера [9]. До реалізації антиамнестичного ефекту діакамфу також можуть бути залучені його антиоксидантні та церебропротекторні властивості [1], але цей механізм не можна вважати специфічним, оскільки антиоксидантні та ноотропні властивості часто дисоціюють.

На моделі скополамінової амнезії попереднє уведення специфічного антагоніста імідазолінових рецепторів ефароксану усуває позитивний вплив діакамфу на пам'ять: латентний період входу до темної камери через 24 год після вироблення УР-ПУ становить лише 31±10,8 с, жодна з шести мишей не досягла критерію навченості. Ці результати свідчать, що до механізму антиамнестичної дії діакамфу може залучатися стимулювальний вплив на імідазолінові рецептори. До речі, при деменції у літніх хворих імідазоліновий агоніст мексонідин (фізіотенз) чинить позитивний ефект [2].

Таким чином, експериментально виявлено, що препарати для лікування ЦД 2-го типу із різним механізмом протидіабетичної дії, особливо діакамф, розиглітазон і глібенкламід, мають ноотропні властивості.

Висновки

1. Діакамф (25 мг/кг) = розиглітазон (4 мг/кг) > глібенкламід (0,5 мг/кг) чинять виражений антиамнестичний ефект у мишей із моделями антеградного (індукованого скополаміном) порушення пам'яті за тестом умовного рефлексу пасивного уникнення.

2. Метформін (50 мг/кг) виявляє слабкий антиамнестичний ефект.

Перспективи подальших досліджень. У клінічних умовах доцільно вивчити динаміку когнітивних функцій у хворих на ЦД під впливом протидіабетичних препаратів.

Література

1. Єсева О.А. Психотропні властивості протидіабетичного засобу діакамф при хронічній алкогільній інтоксикації у мишей / О.А.Єсева, С.Ю.Штриголь, С.І.Мерзлікін // Укр. біофарм. ж. – 2009. – Т. 1, № 2. – С. 15-18.
2. Остроумова О.Д. Деменция и артериальная гипертензия у пожилых больных: возможности препарата Физиотенз / О.Д.Остроумова, Н.К.Корсакова, Ю.А.Баграмова // Рус. мед. ж. – 2002. – Т. 10, № 1. – С. 34-37.
3. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ. – М.: ИИА «Ремедиум», 2000. – 398 с.
4. Штриголь С.Ю. Ноотропні властивості нових похідних 2-оксоіндолін-3-глюксілової кислоти / С.Ю.Штриголь, О.О.Стіхарний, С.В.Колісник // Вісн. фармації. – 2008. – № 4 (56). – С. 75-77.
5. Штриголь С.Ю. Модуляція фармакологічних ефектів при різних солевих режимах / С.Ю.Штриголь. – Харьков: Ависта-ВЛТ, 2007. – 360 с.
6. Areosa S.A. Effect of the treatment of Type II diabetes mellitus on the development of cognitive Kungsholmen project / S.A.Areosa, E.V.Grimley // Am. J. of Epidemiology. – 2002. – Vol. 155. – P. 1081-1087.
7. Felicea F. Protection of synapses against Alzheimer's-linked toxins: Insulin signaling prevents the pathogenic binding of A β oligomers / F.Felicea, N.N.Marcelo // PNAS. – 2009. – Vol. 106, February. – № 6. – P. 1971-1976.
8. Flicker L. Piracetam / L.Flicker, N.Qizilbash. Evidence-based Dementia Practice. – Oxford: Blackwell Publishing, 2002. – P. 546-548.
9. Nath N. Metformin Attenuated the Autoimmune Disease of the Central Nervous System in Animal Models of Multiple Sclerosis / N.Nath, M.Khan, M.Paintlia // The Journal of Immunology. – 2009. – Vol. 182. – P. 8005-8014.
10. Schultes B. Modulation of Hunger by Plasma Glucose and Metformin / B.Schultes, K.M.Oltmanns, W.Kern // The J. of Clinical Endocrinology & Metabolism. – 2008. – Vol. 88. – P. 1133-1141.
11. Šeda O. Pharmacogenomics of metabolic effects of rosiglitazone / O.Šeda, L.Šedová, O.Oliyarnyk // Pharmacogenomics. – 2008. – Vol. 9, № 2. – P. 141-155.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ИЗУЧЕНИЕ АНТИАМНЕСТИЧЕСКИХ СВОЙСТВ ПЕРОРАЛЬНЫХ ПРОТИВОДИАБЕТИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ

О.А.Есева, С.Ю.Штриголь, С.И.Мерзликин

Резюме. Выяснено влияние глибенкламида, метформина и розиглитазона, а также диакамфа на память в условиях экспериментальной модели скополаминовой амнезии у мышей. Диакамф и розиглитазон в антигипергликемических дозах оказывают выраженный антиамнестический эффект, этот же эффект у глибенкламида менее выражен. Метформин проявляет слабые антиамнестические свойства.

Ключевые слова: диакамф, розиглитазон, метформин, глибенкламид, антиамнестическая активность.

EXPERIMENTAL INVESTIGATION OF THE ANTIAMNESTIC PROPERTIES OF PERORAL ANTIDIABETIC MEDICINES

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

Abstract. The influence of metformin, glibenclamide, rosiglytazon and diacamph on the state of memory under the conditions of experimental model of scopolamine amnesia in mice has been ascertained. Diacamph (25 mg/kg) and rosiglytazon (4 mg/kg) in antihyperglycemic doses exert a marked anti-amnestic effect, the similar action of glibenclamide is somewhat lower. Metformin manifests slight anti-amnestic properties.

Key words: diacamph, metformin, glibenclamide, rosiglytazon, anti-amnestic properties.

National Pharmaceutical University (Kharkiv)

Рецензент – проф. І.І.Заморський

Buk. Med. Herald. – 2010. – Vol. 14, № 1 (53). – P. 118-120

Надійшла до редакції 6.10.2009 року