



М.О. Семенова¹, В.Й. Мамчур¹, Л.І. Кучеренко²

ХАРАКТЕР ВІДНОВЛЕННЯ МНЕСТИЧНИХ ПРОЦЕСІВ І ПОВЕДІНКИ ПІСЛЯ ГОСТРОЇ ГІПОБАРИЧНОЇ ГІПОКСІЇ В УМОВАХ 10-ДЕННОГО ВВЕДЕННЯ НООТРОПІВ

¹Дніпропетровська державна медична академія,

²НВО «Фарматрон», м. Запоріжжя

Ключові слова: відновлення, мнестичні процеси, ноотропи, цитиколін, фенотропіл, тіотриазолін, пірацетам.

Ключевые слова: восстановление, мнестические процессы, ноотропы, цитиколин, фенотропил, тиотриазолин, пирацетам.

Key words: recovery, mnesic processes, nootropics, citikolin, phenotropil, thiotriazolin, piracetam.

Моделювання гострої гіпобаричної гіпоксії головного мозку у щурів шляхом «підйому на висоту» 11 км (198,7–185 мм рт. ст.) зі швидкістю 25–50 м/с у барокамері (до першого апное) супроводжується розвитком порушень мнестичних і поведінкових реакцій. Цитиколін (500 мг/кг), фенотропіл (100 мг/кг) і пірацетам+тіотриазолін (500 мг/кг за пірацетатом) виявляють найбільш виражений ефект у здатності запобігати мнестичним і поведінковим розладам, викликаним гострою гіпоксією.

Моделирование острой гипобарической гипоксии мозга у крыс путем «подъема на высоту» 11 км (198,7–185 мм рт. ст.) со скоростью 25–50 м/с в барокамере (до первого апное) сопровождается развитием нарушений мнестических и поведенческих реакций. Цитиколин (500 мг/кг), фенотропил (100 мг/кг) и комбинация пирацетама с тиотриазолином (500 мг/кг по пирацетаму) показывают наиболее выраженный эффект по способности предупреждать мнестические и поведенческие расстройства, вызванные острой гипоксией.

Simulation of acute hypobaric hypoxia of the brain in the rat by «raising the height» of 11 km (198,7–185 mm Hg) at speed 25–50 m/s in the pressure chamber (to the first apnoea) was accompanied by the development of impairment of mnesic and behavioral reaction. Citikolin (500 mg/kg), phenotropil (100 mg/kg) and the combination of piracetam with thiotriazolin (500 mg/kg of piracetam) show the most evident effect on the ability to prevent mnesic and behavioral disorders in conditions of acute hypoxia.

Термін «ноотропи» вперше впровадив у 1972 році автор препарату «пірацетам» К. Жиурджеа для визначення засобів, здатних мати специфічний активуючий вплив на інтегративні функції мозку, стимулюють навчання, поліпшують пам'ять і розумову діяльність, збільшують стійкість мозку до агресивного впливу, посилюють кортико-субкортикальні зв'язки.

Спочатку ноотропи створювали для лікування хвороби Паркінсона на ранніх стадіях, старечого недоумства, хвороби Альцгеймера, нарколепсії, депресії, синдрому порушення уваги та ADHD (синдром дефіциту уваги та гіперактивності). Сьогодні такі ліки стають «lifestyle drug». За статистикою ВООЗ, третина населення Європи приймає препарати цієї групи. Особливістю застосування ноотропів є можливість призначення їх як хворим, так й здоровим особам не лише для корекції мнестичних функцій, але й при зниженні загального рівня життєздатності людини, що виникає при різноманітних екстремальних впливах і захворюваннях [1].

Зазначені фактори призвели до того, що на сучасному фармацевтичному ринку є велика кількість ноотропів. В умовах науково-технічного прогресу постійно з'являються препарати, що можуть включати нову діючу речовину, якій властивий увесь спектр ноотропних властивостей, або нові комбінації вже відомих ноотропних речовин, що посилюють ефекти одна одної (наприклад, комбінація ноотропів з речовинами, що збільшують мозковий кровообіг, або комбінація ноотропів з антиоксидантами для посилення терапевтичних ефектів). За оцінкою щорічника Pharmaprojects, у 1995 р. на

різних стадіях дослідження, клінічного вивчення та впровадження на ринок представлено 132 ноотропні препарати, з яких 79 – на стадії доклінічних досліджень, 34 – на різних етапах клінічного дослідження, 19 – на стадії реєстрації та впровадження. Вибір ноотропа, що буде застосовуватись, зумовлений, у першу чергу, співвідношенням «ціна-користь». Тому виправданим є застосування вітчизняних комбінованих ноотропних препаратів або монопрепаратів-ноотропів. Рівень розвитку вітчизняної фармації не завжди дозволяє синтезувати нові високоєфективні речовини ноотропної дії, тому у клінічно зумовлених випадках доцільне призначення дорожчих, але ефективніших препаратів.

В основі механізму розвитку будь-яких ушкоджень головного мозку найчастіше лежить гіпоксія мозку, причинами якої є безпосередньо гіпоксії (що є результатом зниження парціального тиску кисню в крові через зменшення його надходження внаслідок захворювання дихальних шляхів або зниження насиченості киснем повітря, що вдихається), погіршення кровопостачання мозку, набряк, мікрогеморагії, вплив на мозок екзогенних та ендогенних токсинів, що посилюють порушення метаболізму головного мозку [2,3].

Дослідженнями останніх років встановлено, що в основі патогенезу ушкодження тканини мозку лежить каскад складних патобіохімічних реакцій. Зниження надходження молекул кисню в нейрони та підвищення рівня відновлення компонентів дихального ланцюга стимулює відновлення кисню за одноелектронним шляхом з утворенням вільних радикалів, що, в свою чергу, призводять до ушкодження мембран і клітинних структур і, разом з енергодефіцитом



і метаболічним ацидозом, сприяють виникненню некрозу мозкової тканини [4].

Зазначене зумовлює необхідність максимально раннього різнопланового лікування з урахуванням стану особи. Найважливішим напрямком є цілеспрямована медикаментозна терапія, що передбачає призначення препаратів, що покращують стан метаболічних процесів у мозкових тканинах – ноотропів [5]. Не менш важливим є також вибір оптимального ноотропу, що максимально індивідуально відповідав би кожному окремому випадку і мав оптимальне співвідношення «ціна-користь».

МЕТА РОБОТИ

Встановлення характеру впливу та порівняння його ступеня сучасних ноотропів на стан мнестичних процесів і поведінкові реакції тварин в умовах гострої гіпоксії мозку.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Дослідження мнестичних процесів і поведінкових реакцій визначали на 48 білих нелінійних щурах обох статей вагою 220–240 г, що утримувались на стандартному раціоні віварію [6]. Тварин розподілили на 8 груп по 6 тварин у кожній, залежно від лікування наслідків гіпоксії:

I група – тварини з гіпоксією без лікування (контроль);

II група – гіпоксія + цитиколін натрію (Цераксон, Nuscomed) у дозі 500 мг/кг;

III група – гіпоксія + 250 мг пірацетаму + 125 мг гамма-аміноасляної кислоти (Олагропіл, Олайнфарма) у дозі 500 мг/кг (за пірацетамом);

IV група – гіпоксія + 400 мг пірацетаму + 25 мг цинаризину (Нейроном, Дарниця) у дозі 500 мг/кг (за пірацетамом);

V група – гіпоксія + 200 мг пірацетаму + 50 мг тіотріазоліну (Тіоцетам, «Фарматрон») у дозі 500 мг/кг (за пірацетамом);

VI група – гіпоксія + фенотропіл (Ентроп, Олайнфарма) у дозі 100 мг/кг;

VII група – гіпоксія + пірацетам (Пирацетам, Arterium) у дозі 500 мг/кг;

VIII група – інтактні щури.

Експериментальна модель гострої гіпоксії головного мозку – патологічний процес, що розвивається у тварин в умовах гіпобаричної гіпоксії, яка створювалась у проточно-витажній барокамері, парціальний тиск O_2 198,7–185 мм рт. ст. Тварин утримували у барокамері до першого апное [7]. Препарати вводили внутрішньошлунково зазначеними дозами 1 раз на добу протягом 10 діб.

Характер відтворення енграм пам'яті у тварин вивчали за умовною реакцією пасивного уникнення (УРПУ), що відтворювали на основі одноразового електрошкірного підкріплення (до оперативного втручання) за методикою Я. Буреша та співавт. [8] в модифікації Ю.С. Бородкіна, Ю.В. Зайцева [9].

Дослідження рухово-дослідницької активності експериментальних тварин проводили в тесті «відкрите поле» [10].

Ефект препаратів оцінювали за збереженням умовної навички та за латентним періодом УРПУ, а також за здатністю препаратів покращувати рухово-дослідницьку діяльність.

Отриманий цифровий матеріал оброблювали методом варіаційної статистики з використанням t-критерію Стьюдента [11].

Усі експериментальні процедури та оперативні втручання здійснювали згідно з «Положенням про використання тварин у біомедичних дослідах» [12].

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Дослідженнями встановлено, що через 10 діб введення ноотропів після моделювання гострої гіпобаричної гіпоксії головного мозку в 83,3% випадків у контрольній групі тварин наставала амнезія виробленої навички умовної реакції пасивного уникнення. В інтактній групі щурів за цей проміжок часу природна амнезія спостерігалась у 66,7% випадків (табл. 1).

Таблиця 1

Вплив гострої гіпобаричної гіпоксії на збереження навичку УРПУ у щурів в експерименті

	Умови експерименту	Кількість тварин	Втрата навички, %
1.	Контроль (гіпоксія)	6	83,3
2.	Цитиколін, 500 мг/кг	6	16,7*
3.	Пірацетам+гамма-аміноасляна кислота, 500 мг/кг (за пірацетамом)	6	50,0**
4.	Пірацетам+цинаризин, 500 мг/кг (за пірацетамом)	6	50,0*
5.	Пірацетам+тіотріазолін, 500 мг/кг (за пірацетамом)	6	33,3**
6.	Фенотропіл 100 мг/кг	6	16,7**
7.	Пірацетам 500 мг/кг	6	50,0*
8.	Інтактні тварини	6	66,7

Примітка: * – $p < 0,05$ (у порівнянні з контролем);

– $p < 0,05$ (у порівнянні з інтактними тваринами).

Показано, що курсове внутрішньошлункове застосування досліджених ноотропів здатне запобігти прискореному згасанню відтворення реакції пасивного уникнення, у порівнянні з контрольною групою тварин. Так введення цитиколіну (500 мг/кг) та фенотропілу (100 мг/кг) підвищували збереження умовної навички майже в 5 разів ($p < 0,05$); пірацетаму+тіотріазоліну в дозі 500 мг/кг (за пірацетамом) – в 2,5 ($p < 0,05$), в той час, коли 10-денне введення пірацетаму+гамма-аміноасляної кислоти в дозі 500 мг/кг (за пірацетамом), пірацетаму+цинаризину 500 мг/кг (за пірацетамом) і пірацетаму 500 мг/кг – лише в 1,75 рази ($p < 0,05$).

Також слід відзначити, що при курсовому призначенні ноотропів реєстрували достовірне збільшення латентного часу пасивно-оборонного рефлексу.

При цьому, у групі тварин, яким протягом 10 днів внутрішньошлунково вводили цитиколін (500 мг/кг), фенотропіл (100 мг/кг) та пірацетам+тіотріазолін 500 мг/кг (за пірацетамом), цей показник був найвищим і у 4,4; 4,3 та 2,8 рази ($p < 0,05$) відповідно перевищував аналогічний показник групи контролю.

Дослідженнями орієнтовно-дослідницької діяльності у тесті «відкрите поле» встановлено суттєве зниження



Вплив ноотропів на поведінку щурів з гострою гіпоксією в тесті «відкрите поле»

	Умови експерименту	Показники поведінкових реакцій		
		Рухова активність	Дослідницька активність	
		Горизонталі	Вертикалі	Нірки
1.	Контроль (гіпоксія)	31,2±2,43	10,2±1,27	5,4±0,63
		16,1±1,39 [#]	3,4±0,52 [#]	1,8±0,36 [#]
2.	Цитиколін, 500 мг/кг	33,4±3,07	10,3±1,46	5,8±0,54
		27,3±2,94 [*]	6,9±1,83 [#]	3,9±0,43 [*]
3.	Пірацетам+гамма-аміномасляна кислота, 500 мг/кг (за пірацетамом)	30,4±2,27	9,5±1,24	5,7±0,73
		22,1±1,54 ^{**}	4,9±1,39 [#]	3,6±0,42 [*]
4.	Пірацетам+цинаризин 500 мг/кг (за пірацетамом)	32,4±2,83	9,7±1,17	5,6±0,67
		25,1±2,44 ^{**}	6,3±0,72 ^{**}	3,4±0,54 [*]
5.	Пірацетам+тіотріазолін, 500 мг/кг (за пірацетамом)	27,6±2,11	9,3±1,32	5,9±0,83
		26,6±2,57 [*]	5,8±1,53 [*]	3,7±0,84 [*]
6.	Фенотропіл 100 мг/кг	32,3±2,91	9,8±1,43	5,4±0,54
		26,1±2,84 ^{**}	6,5±1,39 [*]	3,9±0,43 [*]
7.	Пірацетам 500 мг/кг	31,1±2,53	10,1±1,27	5,8±0,67
		24,5±2,97 ^{**}	6,5±1,08 ^{**}	3,7±0,55 [*]
8.	Інтактні тварини	31,7±2,63	7,6±1,1	3,3±0,27
		27,3±2,31 [*]	6,5±0,6 [*]	3,0±0,35 [*]

Примітка: * – $P < 0,05$ – вірогідні відмінності відносно аналогічного показника контролю; [#] – $P < 0,05$ – вірогідні відмінності відносно аналогічного показника вихідного стану; В – показники вихідного стану; Д – показники дослідження.

активності поведінкових реакцій тварин контрольної групи (гіпоксія). Так, на 10 добу експерименту рухова активність тварин з гострою гіпоксією головного мозку знижується практично вдвічі, у порівнянні з інтактними щурами ($p < 0,05$) (табл. 2). У цих щурів відзначено зниження кількості перетнутих квадратів на 48,4% ($p < 0,05$), вертикальних підйомів на 76,5% ($p < 0,05$) та кількості заглядань у нірки на 74,1% ($p < 0,05$). Отримані результати свідчать про те, що у щурів з гострою гіпоксією на 10-у добу спостереження відзначено різко виражені порушення загальної рухової активності й дослідницької активності.

У тварин, які отримали цитиколіну (500 мг/кг), фенотропілу (100 мг/кг) та пірацетаму+тіотріазоліну в дозі 500 мг/кг (за пірацетамом) усі досліджені показники горизонтальної рухової та дослідницької активності вірогідно не відрізнялись від аналогічних показників вихідного стану. Спостережено помірну тенденцію до пригнічення вертикальної рухової активності у тварин з гострою гіпоксією, що проявлялась зниженням числа вертикальних підйомів на 33; 33,7 та 37,6% відповідно ($p > 0,05$). Однак показники горизонтальної активності та кількість заглядань у нірки були достовірно вищі, ніж аналогічні показники контрольної групи щурів (табл. 2).

Спрямованість дії пірацетаму (500 мг/кг) характеризувалась переважно впливом на горизонтальну та вертикальну рухові активності. Ці компоненти поведінки тварин були вірогідно

нижчими, у порівнянні з вихідним станом, на 21,2 та 35,6% ($p < 0,05$) відповідно, однак показники горизонтальної та дослідницької активності у цей час були достовірно вищими аналогічних значень контролю ($p < 0,05$) (табл. 2). Подібну тенденцію змін показників поведінкових реакцій спостережено при застосуванні пірацетаму+цинаризину 500 мг/кг (за пірацетамом). Препарат переважно здійснював вплив на дослідницьку активність, показники якої значно перевищували результати контролю.

Виявлено, що досліджені ноотропи запобігають пригніченню дослідницької активності та не сприяють відновленню вертикальної рухової активності. Пірацетам, пірацетам+тіотріазолін і, більшою мірою, цитиколін і фенотропіл запобігають вираженому зниженню горизонтальної рухової активності у щурів з експериментальною гострою гіпоксією.

Отже, досліджені ноотропи різною мірою здатні запобігати мнестичним і поведінковим порушенням у тварин після гострої гіпобаричної гіпоксії.

ВИСНОВКИ

Моделювання гострої гіпобаричної гіпоксії головного мозку у щурів шляхом «підйому на висоту» 11 км (198,7–185 мм рт. ст.) зі швидкістю 25–50 м/с у барокамері (до першого апное) супроводжується розвитком порушень мнестичних і поведінкових реакцій.

За здатністю відновлювати мнестичні процеси та поведінкові



реакції після гострої гіпобаричної гіпоксії досліджені препарати можна розмістити так: цитиколін 500 мг/кг > фенотропіл 100 мг/кг > пірацетам+тіотріазолін 500 мг/кг (за пірацетамом) > пірацетам+гамма-аміномасляна кислота 500 мг/кг (за пірацетамом) > пірацетам+цинаризин 500 мг/кг (за пірацетамом) та пірацетам 500 мг/кг.

Цитиколін (500 мг/кг), фенотропіл (100 мг/кг) та пірацетам+тіотріазолін (500 мг/кг за пірацетамом), у порівнянні з іншими ноотропами, в рівно ефективних дозах мають найбільш виражений ефект за здатністю запобігати мнестичним і поведінковим розладам в умовах гострої гіпоксії.

ЛІТЕРАТУРА

1. Ахапкина В.И. Спектр фармакологических эффектов Фенотропила / Ахапкина В.И., Воронина Т.А. // Фарматека. – 2005. – №13 [108]. – С. 19–25.
2. Громова О.А. Нейрометаболическая фармакотерапия / Громова О.А. – СПб., 2001. – 85 с.
3. Бурчинский С.Г. Новые перспективы применения ноотропов в психиатрической практике / Бурчинский С.Г. // Архив психиатрии. – 2003. – Т. 9, №3. – С. 139–143.
4. Шеремета Р.О. Порівняльний вплив калієвої солі 2- α -аланіно-3-хлор-1,4-нафтохінону і кавінтону на процеси ліпідперекиснення в головному мозку щурів з гострим порушенням мозкового кровообігу / Р.О. Шеремета, Г.І. Степанюк, В.П. Новіков, Н.Г. Маринцова // Одеський медичний журнал. – 2005. – №2 (88). – С. 38–40.
5. Нетрусова С. Патогенетичні та симптоматичні складові клінічного ефекту ноотропів / Нетрусова С. // Ліки України. – 2005. – №10. – С. 84–87.
6. Науково-практичні рекомендації з утримання лабораторних тварин та роботи з ними / Ю.М. Кожемякін, О.С. Хромов, М.А. Філоненко, Т.А. Сайретдінова. – К., 2002. – 155 с.
7. Доклінічні дослідження лікарських засобів: метод. реком. / За ред. О.В. Стефанова – К.: ВД «Авіцена», 2002. – 527с.
8. Буреш Я. Методики и основные эксперименты по изучению мозга и поведения / Буреш Я., Бурешова О., Хьюстон Д. – М.: Высшая школа, 1991. – С. 175–188, 119–122.
9. Бородкин Ю.С. Нейрохимические механизмы исследования памяти / Бородкин Ю.С., Зайцев Ю.В. – Л.: Наука, 1986. – 150 с.
10. Калуев А.В. Проблемы изучения стрессового поведения / Калуев А.В. – К.: CSF, 1999. – 132 с.
11. Лапач С.Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием EXCEL / Лапач С.Н., Чубенко А.В., Бабич П.Н. – К.: Моріон, 2001. – 408 с.
12. Етика лікаря та права людини: положення про використання тварин у біомедичних дослідках // Експерим. та клін. фізіологія і біохімія. – 2003. – №2 (22). – С. 108–109

Відомості про авторів:

Семенова М.О., аспірант каф. фармакології, клінічної фармакології та фармакоеконімі ДДМА.

Мамчур В.Й., д. мед. н., професор, зав. каф. фармакології, клінічної фармакології та фармакоеконімі ДДМА.

Кучеренко Л.І., д. фарм. н., НВО «Фарматрон».

Відомості про автора:

Семенова Марія Олександрівна, м. Дніпропетровськ, вул. Новокримська, 4а, кв. 137.

Тел.: (067) 630 77 58.

E-mail: semenova.masha85@gmail.com