

О.Г.Кметь, І.І.Заморський

Коригуючий вплив пірацетаму та мемантину на функціональний стан центральної нервової системи за умов гострої гіпоксії

Буковинська державна медична академія

Адаптація організму до умов навколишнього середовища переважно залежить від вибору адекватної поведінкової стратегії, яка може мати активний або пасивний характер. У тварин з активною стратегією поведінки під впливом пошукових мотивацій швидко формується орієнтаційно-дослідницька реакція. У той же час при пасивній поведінковій стратегії виникає відмова від пошуку, і тварини за нових умов навколишнього середовища залишаються нерухомими [9].

Як відомо [3], основним ефектом ноотропів є їхня здатність покращувати когнітивні функції, процеси навчання та пам'яті і, таким чином, сприяти вибору адекватної поведінкової стратегії.

© Колектив авторів, 2004

У цьому зв'язку особливу увагу, нині, приділяють глутаматним рецепторам N-метил-D-аспартатного (NMDA)-типу, оскільки відомо [7, 8], що вони відіграють важливу роль у пізнавальних процесах, а їх гіперактивація може супроводжуватися загибеллю нейронів при таких станах, як гіпоксія [7]. Ґрунтуючись на уявленнях про патофізіологічні та біохімічні механізми розвитку ішемічного і гіпоксичного ушкодження нейронів, вважають, що одним з перспективних напрямів підвищення ефективності фармакотерапії церебральної гіпоксії є використання препаратів, що активують біоенергетичні процеси, гальмують утворення активних форм кисню, реактивують антиоксидантну систему. Тому доцільним є

подальший пошук нових засобів, які могли б за ефективністю перевершити існуючий арсенал препаратів, що впливають на процеси пам'яті та поведінкові реакції, пов'язані з адаптацією організму до навколишнього середовища.

Використання комбінацій відомих лікарських засобів часто має переваги перед терапією одним препаратом, зокрема тому, що при зниженні дози кожного з компонентів може не знижуватися, а підвищуватися ефективність фармакологічного впливу, і, водночас, зменшується виразність і кількість побічних ефектів. З економічної точки зору, комбінації більш дешеві у розробці і швидші у впровадженні, ніж нові препарати, що також знижує їхню собівартість, і вони стають доступнішими для хворих [10].

Мета дослідження – вивчити протективні антиамнестичні властивості комбінованого застосування пірацетаму та мемантину у порівнянні з окремим введенням даних препаратів, використовуючи модель гострої гіпоксії, що призводить до виражених порушень пам'яті [7].

Матеріали та методи. Досліди проводили на статевонезрілих самцях безпородних білих щурів масою 65–75 г. За тиждень до початку дослідів визначали чутливість щурів до гіпоксії [4] і в подальшому використовували лише середньо-стійких тварин.

Всіх тварин розподілили на 8 груп: 1) контроль з введенням фізіологічного розчину; 2) щури, які піддавалися дії гіпоксії з попереднім введенням фізіологічного розчину; 3) тварини, яким вводили пірацетам; 4) щури, які піддавалися дії гіпоксії з попереднім введенням пірацетаму; 5) тварини, яким вводили мемантин; 6) щури, які піддавалися дії гіпоксії з попереднім введенням мемантину; 7) тварини, яким вводили пірацетам і мемантин; 8) щури, які піддавалися дії гіпоксії з попереднім введенням пірацетаму та мемантину. Пірацетам («Дарниця», Україна) та мемантин («Акатинол-мемантин», «Мерц», Німеччина) вводили одноразово внутрішньоочеревинно у дозах відповідно 200 мг/кг [3] та 10 мг/кг [5]. Враховуючи фармакокі-

нетичку препаратів, пірацетам [3] вводили за 1 год, а мемантин [11] – за 4 год до моделювання гіпоксії.

Гостру гіпоксичну гіпобаричну гіпоксію моделювали за допомогою проточної барокамери, шляхом розрідження повітря до величин, що еквівалентні висоті 12000 м, зі швидкістю 50 м/с. На «висотному плато» щурів витримували до моменту другого агонального вдиху, після чого здійснювали «спуск» на попередню нульову висоту, відновлюючи нормальний атмосферний тиск і життєдіяльність тварин.

Загальний вплив препаратів і гіпоксії на функціональний стан ЦНС враховували за зміною орієнтаційного, емоційного і рухового компонентів поведінки у тесті «відкрите поле» [1]. Антиамнестичну активність визначали за допомогою методики умовної реакції пасивного уникання (УРПУ) [1] після гіпоксії з попереднім введенням пірацетаму та мемантину, як окремо так і в їх поєднанні. Згідно з цією методикою, у тварин виробляли умовний рефлекс на покарання ударом електричного струму через електрифіковану підлогу при відвідуванні тваринами темного відсіку спеціальної камери. УРПУ виробляли за день до створення гіпоксії у щурів. Ефективність впливу препарату на навченість оцінювали за відсотком тварин зі збереженою УРПУ.

Аналіз отриманих даних проводили за методами варіаційної статистики з використанням t-критерію Ст'юдента.

Результати та обговорення. Дані, наведені в таблиці, свідчать про те, що горизонтальна рухова активність у щурів, які піддавалися дії гіпоксії, достовірно нижча, порівняно з тваринами контрольної групи на 27% ($P < 0,05$). Водночас показники вертикальної рухової активності достовірно знижувалися в 1,6 раза ($P < 0,02$), а показники норкового рефлексу та емоційної реактивності – на 38% ($P < 0,05$) і 56% ($P < 0,1$) відповідно. Крім того, показник інтегральної поведінкової активності знижувався у 1,5 раза ($P < 0,001$). Вивчаючи показники УРПУ, виявлено зниження запам'ятовування умовного рефлексу у групі тварин, яких піддава-

ли дії гіпоксії, на 72% порівняно з даними у контрольних щурів. Таким чином, гостра гіпоксія призводить до порушення поведінкових реакцій і виступає у ролі амнестичного фактора [7].

У тварин, яким перед гіпоксією вводили пірацетам, спостерігали аналогічне зниження показників горизонтальної рухової активності на 24% ($P < 0,05$) та емоційної реактивності на 78% ($P < 0,05$), порівняно з даними контрольної групи. Дані інтегральної поведінкової активності тварин також залишилися нижчими, порівняно з даними контрольної групи в 1,3 раза ($P < 0,01$). Водночас показники УРПУ у групі тварин, яким перед гіпоксією вводили пірацетам, були на 43% вищими за дані контрольної групи, що підтверджує наявність ноотропних впливів препарату за таких умов експерименту.

Порівнюючи дані інтегральної поведінкової активності тварин, яким перед гіпоксією вводили мемантин, з даними контрольної групи виявлено зниження даного показника в 1,3 раза ($P < 0,01$). Показники емоційної реактивності тварин, які перебували в стані гіпоксії з попереднім введенням фізіологічного розчину, були меншими на 67% ($P < 0,05$), ніж показники у щурів, яким перед гіпоксією вводили мемантин. Вивчаючи показники УРПУ, виявлено низький процент запам'ятовування умовного рефлексу у групі тварин, яким вводили мемантин. Це можна пояснити тим, що мемантин належить до блокаторів NMDA-глутаматних рецепторів. Оскільки, ці рецептори беруть участь у процесах навчання і пам'яті [7], то їх блокада імовірно порушує формування УРПУ.

Разом з тим, введення мемантину перед гіпоксією підвищує показники ноотропної активності тварин (за результатами УРПУ) на 43% у порівнянні з контрольною групою. Крім того, поєднане введення пірацетама з мемантином перед гіпоксією підвищувало показники горизонтальної рухової активності, норкового рефлексу та інтегральної поведінкової активності в середньому у 1,5 раза ($p < 0,002$) щодо контрольних даних. Порівнюючи дані інтегральної поведінкової

Таблиця
Вплив поєданого та окремого введення пірацетама та мемантину на УРПУ та поведінкові реакції щурів за гострої гіпоксії

Групи тварин	УРПУ	Горизонтальна рухова активність	Вертикальна рухова активність	Норковий рефлекс	Емоційна реактивність	Інтегральна поведінкова активність
Контроль	86%	22,71±1,686	12,29±1,285	8,29±1,063	1,29±0,286	44,57±1,962
Гіпоксія	14%	16,57±1,288*	7,57±0,841*	5,14±0,508*	0,29±0,184*	29,57±1,950*
Пірацетам	86%	22,57±1,461	13,86±1,122	11,86±1,010*	1,14±0,261	48,43±1,950
Пірацетам + гіпоксія	57%**	17,29±1,017	10,00±1,000	7,00±0,900	0,57±0,202*	34,86±2,075*
Мемантин	42%*	22,00±1,397	11,29±1,304	11,00±1,024	1,00±0,309	45,29±1,085
Мемантин + гіпоксія	57%**	19,29±1,248	9,57±1,131	6,00±0,976	0,43±0,202*	35,29±1,229**
Мемантин + пірацетам	72%	23,57±1,429	14,43±1,462	11,14±0,800*	0,71±0,286	50,57±0,972*
Мемантин+пірацетам+гіпоксія	86%**.*.#	21,29±1,475**.#	9,14±1,223	9,57±0,869**.*.#	0,86±0,261	40,57±1,172**.*.#

Примітки: * – вірогідно щодо контролю ($P < 0,05$); ** – вірогідно щодо тварин, які перебували в стані гіпоксії без попереднього введення препаратів ($p < 0,05$); # – вірогідно щодо тварин, які перебували в стані гіпоксії з попереднім введенням пірацетама ($P < 0,05$); * – вірогідно щодо тварин, які перебували в стані гіпоксії з попереднім введенням мемантину ($P < 0,05$); УРПУ – умовна реакція пасивного уникання.

вої активності поєднаного введення цих препаратів перед гіпоксичним впливом з результатами окремого їх застосування, було виявлено вірогідне зниження цього показника як для пірацетаму – на 13% ($P < 0,02$), так і для мемантину – на 14% ($P < 0,05$). Водночас, поєднане введення пірацетаму та мемантину перед гострою гіпоксією перевищує за антиамнестичними властивостями (за даними реєстрації УРПУ) на 29% показники окремого введення препаратів.

Таким чином, поєднане введення пірацетаму та мемантину перед гіпоксією підвищує інтегральну поведінкову активність та зменшує порушення пам'яті більш істотно, ніж окреме застосування препаратів.

1. Буреш Я., Бурешова О., Хьюстон Д. Методики и основные эксперименты по изучению мозга и поведения/Пер. с англ.– М.: Высш. шк., 1991.– 399 с.
2. Бурчинський С.Г./Журн. практ. лікаря.– 2002.– №3.– С. 71–75.
3. Воронина Т.А., Молодавкин Г.М., Борликова Г.Г. и др./Эксперим. и клин. фармакол.– 2000.– Т.63, №2.– С. 9–11.
4. Гипоксия и индивидуальные особенности реактивности/Березовский В.А., Бойко К.А., Клименко К.С. и др./Под общ. ред. В.А.Березовского.– К.: Наук. думка, 1978.– 216 с.
5. Гмиро В.Е., Сердюк С.Е./Эксперим. и клин. фармакол.– 2000.– Т.63, №1.– С. 7–13.
6. Заморський І.І., Кметь О.Г./Наук. конф. «Вікові аспекти чутливості організму до ксенобіотиків»: Тези допов.– Чернівці: Медик, 2002.– С. 6.
7. Латышева Н.В., Раевский К.С./Журн. высш. нервной деятельности.– 2001.– Т.51, №6.– С. 733–742.
8. Мошарова И.В./Нейрохим.– 2001.– Т.18, №1.– С. 3–18.
9. Шаляпина В.Г., Ракицкая В.В., Родионов Г.Г./Росс. физиол. журн. им.И.М.Сеченова.– 2002.– Т.88, №2.– С. 213–219.
10. Ярош О.К., Дудко О.Т./Ліки.– 2003.– №1–2.– С. 59–65.
11. Spanagei R., Eilbacher B., Wilke R./Eur. J. Pharm.– 1994.– V.262.– P. 21–26.

О.Г.Кметь, И.И.Заморский

Корректирующее влияние пирacetama и мемантина на функциональное состояние центральной нервной системы при условиях острой гипоксии

В опытах на неполовозрелых крысах-самцах изучена эффективность отдельного и совместного применения пирacetama и мемантина на функциональное состояние центральной нервной системы (горизонтальная и вертикальная двигательная активность, норковый рефлекс, эмоциональная реактивность, интегральная поведенческая активность) и условная реакция пассивного избегания при острой гипоксии.

Показано, что острая гипоксия является одним из амнестических факторов и ведет к нарушению поведенческих реакций животных. Совместное введение пирacetama и мемантина перед острой гипобарической гипоксией повышает интегральную поведенческую активность, норковый рефлекс и горизонтальную двигательную активность, а также уменьшает нарушение памяти, повышая ее более существенно, чем отдельное введение этих препаратов.

O.G.Kmet, I.I.Zamorskiy

Corrective effect of Piracetam and Memantin on functional condition of central nervous system by acute hypoxia

Effectiveness of a separate and combined administration of piracetam and memantin on the functional condition of the central nervous system (horizontal and vertical motor activities, hole reflex, emotional reactivity, integral behavioral activity) and conditional reaction of passive escape by acute hypoxia has been investigated on preadolescent male rats.

Acute hypoxia proved to be of the amnestic factors leading to the disturbance of behavioral reactions of the animals. A combined administration of piracetam and memantin before acute hypobaric hypoxia increases integral behavioral activity as well as decreases memory disturbance improving it more significantly than a separate administration of the preparations.

Висновки

1. Гостра гіпоксія є одним з амнезуєючих чинників та прозводить до порушення поведінкових реакцій тварин.

2. Поєднане введення пірацетаму та мемантину перед гострою гіпобаричною гіпоксією, порівняно з показниками окремого введення цих препаратів, істотно підвищує інтегральну поведінкову активність тварин, переважно за рахунок частоти реєстрації норкового рефлексу та їх горизонтальної рухової активності.

3. Поєднане застосування пірацетаму і мемантину за гострої гіпоксії зменшує порушення пам'яті у постгіпоксичних тварин, підвищуючи її більш помітно, ніж окреме введення препаратів.