

Є. В. Бондарєв

Експериментальне обґрунтування застосування глюкозаміну гідрохлориду як засобу ноотропної дії

Національний фармацевтичний університет, м. Харків

Ключові слова: глюкозаміну гідрохлорид, ноотропна активність

Сьогодні профілактика та лікування порушень вищих психічних функцій, у тому числі пам'яті є однією з актуальних та пріоритетних медичних та соціальних проблем. Такі порушення зустрічаються при численних захворюваннях, зокрема, при інсультах, нейроtraвмі, токсичних ураженнях головного мозку, хворобі Альцгеймера та ін. [5, 7, 12–14].

За визначенням ВООЗ, до ноотропів належать препарати, що виявляють прямий стимулюючий вплив на процеси навчання, поліпшують пам'ять, розумову діяльність, підвищують стійкість мозку до несприятливих впливів [1, 3, 14, 17]. Ця група відома понад 40 років з моменту створення пірацетаму. З його відкриттям розпочався принципово новий етап у розвитку психофармакотерапії та сформувалася ноотропна концепція. Сьогодні група ноотропів включає близько 100 найменувань і постійно розширюється за рахунок відкриття речовин з новими механізмами дії [14, 15, 17]. Існує значна потреба в таких препаратах, які здатні покращити пам'ять. Тому створення нових препаратів із подібною фармакологічною активністю є актуальним завданням [3, 10, 11, 14].

Про важливість препаратів з ноотропною дією свідчать дані про їхнє широке застосування. Так, ноотропи приймає біля третини дорослого населення Європи та Японії, у зв'язку з чим деякі автори висловлюють точку зору, що їх можна віднести до групи життєво важливих препаратів [2, 6, 10, 13, 14].

Одним з найживіших засобів цієї групи дотепер є пірацетам [15, 17]. Цей препарат покращує пластичний та енергетичний обмін, оптимізує гемодинаміку в головному мозку. Проте пірацетам може викликати несприятливе збуджен-

ня центральної нервової системи, підвищену дратівливість, порушення сну, диспепсичні явища, він здатний загострювати перебіг коронарної недостатності, спричиняти алергічні реакції та збільшувати масу тіла. Його заборонено застосовувати хворим на гостру ниркову недостатність та дітям до 1 року.

Перспективним є пошук засобів з ноотропною активністю серед похідних глюкозаміну. Глюкозамін є одним з найважливіших структурних компонентів організму, вміст якого в тканинах при багатьох захворюваннях змінюється. Похідні глюкозаміну мають полімодальні фармакологічні властивості, серед яких церебропротекторні, мембраностабілізуючі, антиоксидантні [4, 8, 9]. Глюкозаміну гідрохлорид відомий також як знеболювальний, протизапальний, хондро- та фригопротекторний препарат. Він стимулює біосинтез аміногліканів, сприяє відновленню хрящових поверхонь суглобів, нормалізує продукцію внутрішньосуглобової рідини, зменшує дегенеративні зміни в суглобах та поліпшує їхню рухливість [4, 10, 16].

Препарати глюкозаміну характеризуються високою біодоступністю, а безпечність підтверджується даними численних клінічних досліджень [8, 9, 16].

Мета дослідження – з'ясування можливості застосування глюкозаміну гідрохлориду за новим призначенням: для лікування порушень пам'яті.

Матеріали та методи. Вивчення ноотропної дії глюкозаміну гідрохлориду проводили в зіставленні з препаратом порівняння пірацетамом за загально-вживаним тестом умовної реакції пасивного уникнення (УРПУ) на білих мишах-самцях масою 15–20 г на моделі порушення пам'яті, що викликана внутрішньоочеревинним введенням скополаміну в дозі 1,5 мг/кг [11].

Для визначення ноотропної активності використано режим профілактичного введення глюкозаміну гідрохлориду (Sigma, США), розчин якого вводили внутрішньошлунково протягом 3 діб у дозах 25, 50 та 100 мг/кг. Препарат порівняння пірацетам (ФФ «Дарниця») вводили внутрішньошлунково в дозі 200 мг/кг [10] протягом 3 діб. Контрольні миші отримували відповідну кількість фізіологічного розчину.

Лабораторних тварин розподілили на 6 груп відповідно до препарату, який вони одержували та його дози: 1 група – інтактний контроль, $n = 7$; 2 група – контрольна патологія (модель амнезії – скополамін 1,5 мг/кг внутрішньоочеревинно), $n = 7$; 3 група – глюкозаміну гідрохлорид, 25 мг/кг + скополамін, $n = 6$; 4 група – глюкозаміну гідрохлорид, 50 мг/кг + скополамін, $n = 6$; 5 група – глюкозаміну гідрохлорид, 100 мг/кг + скополамін, $n=6$; 6 група – пірацетам (200 мг/кг внутрішньошлунково) + скополамін, $n = 6$.

У мишей групи інтактного контролю формували УРПУ без амнезуювального впливу скополаміну. Порушення пам'яті моделювали уведенням скополаміну через 30 хв після останнього введення досліджуваних субстанцій або пірацетаму. Далі тварин розміщували на освітленій платформі приладу для вивчення УРПУ та реєстрували латентний період безумовного рефлексу – входу до темної

камери, де в мишей формували УРПУ шляхом впливу електричного струму 0,5–0,6 мА через електродну підлогу. Через 24 год повторно визначали латентний період входу тварин до темної камери. Мишей, які не відвідували її протягом 3 хв, уважали такими, що досягли критерію навченості, приймаючи латентний період за 180 с.

Як показники ноотропної дії обрано збільшення латентного періоду входу до темної камери та кількість мишей, що досягли критерію навченості через 24 год після амнезії, викликані скополаміном. У разі обліку результатів у вигляді середня \pm стандартна помилка середньої, статистичну достовірність міжгрупових відмінностей розраховували за критерієм Ст'юдента, у разі обліку в альтернативній формі – за кутовим перетворенням Фішера.

Результати та їх обговорення. Результати дослідження наведено в таблиці. Аналіз даних таблиці свідчить, що в групі інтактного контролю за 24 год латентний період входу до темної камери збільшився в 8,6 разу ($p < 0,05$), тобто сформувалась УПРУ. Кількість мишей, які не входили до темної камери протягом 3 хв, становила 71,4 %. У 100 % мишей, яких піддавали впливу скополаміну (група контрольної патології), спостерігали амнезію: вони не пам'ятали про небезпеку темної камери та в середньому за 7 с входили до неї.

Таблиця

Показники ноотропної дії глюкозаміну гідрохлориду за тестом умовної реакції пасивного уникнення

№	Група, кількість тварин	Латентний період входу до темної камери, с		Кількість мишей, що досягли критерію навченості	
		вихідний	через 24 год	абсолютна	%
1	Інтактний контроль, $n = 7$	17,20 \pm 5,00	148,00 \pm 21,10 ^	5	71,4
2	Скополамін, 1,5 мг/кг (контрольна патологія), $n = 7$	7,30 \pm 2,70	7,00 \pm 0,70*	0	0*
3	Глюкозаміну гідрохлорид, 25 мг/кг + скополамін, $n = 6$	11,70 \pm 2,03	98,00 \pm 36,90#^	3	50,0#
4	Глюкозаміну гідрохлорид, 50 мг/кг + скополамін, $n = 6$	7,30 \pm 1,60	125,00 \pm 28,00#^	3	50,0#
5	Глюкозаміну гідрохлорид, 100 мг/кг + скополамін, $n = 6$	6,30 \pm 2,90	109,00 \pm 29,80#^	2	33,3#
6	Пірацетам, 200 мг/кг, $n = 6$	15,60 \pm 5,30	88,70 \pm 29,60*	1	16,7

Примітка. Статистично значущі відмінності ($p < 0,05$): *відносно інтактного контролю; #відносно контрольної патології; ^відносно вихідних даних, n – кількість тварин у групі.

Пірацетам чинив антиамнестичну дію, яка виражалась у достовірному збільшенні латентного періоду входу до темної камери в середньому в 5,7 разу відносно вихідного стану ($p < 0,05$) та в 12,6 разу відносно відповідного показника групи контрольної патології ($p < 0,05$), причому 1 тварина досягла критерію навченості (16,7 %).

У дозі 25 мг/кг глюкозаміну гідрохлорид також чинив антиамнестичну дію, яка полягає в достовірному збільшенні латентного періоду входу до темної камери в середньому в 8,4 разу відносно вихідного стану ($p < 0,05$) та в 13,9 разу відносно відповідного показника групи контрольної патології ($p < 0,05$), причому 50 % тварин досягли критерію навченості. За кількістю мишей, що досягли критерію навченості, ці результати кращі за ефект пірацетама в 3 рази.

У дозі 50 мг/кг глюкозаміну гідрохлорид виявив ноотропний ефект, достовірно збільшуючи латентний період входу до темної камери в середньому в 17,1 разу відносно вихідного стану ($p < 0,05$) та в 17,9 разу відносно відповідного показника групи контрольної патології ($p < 0,05$), причому 50 % тварин досягли критерію навченості. За кількістю мишей, що досягли критерію

навченості, ці результати перевищують ефект пірацетама в 3 рази.

У дозі 100 мг/кг глюкозаміну гідрохлорид достовірно збільшив латентний період входу до темної камери в середньому в 17,3 разу відносно вихідного стану ($p < 0,05$) та в 15,5 разу відносно відповідного показника групи контрольної патології ($p < 0,05$), причому 33,3 % тварин досягли критерію навченості. За кількістю мишей, що досягли критерію навченості, ці результати вищі за ефект пірацетама в 2 рази.

Ноотропна дія глюкозаміну гідрохлориду може бути пов'язана також із впливом на нейромедіаторні системи (холінергічна нейротрансмісія), покращанням мозкового кровотоку, впливом на метаболічні та біоенергетичні процеси в головному мозку, мембраностабілізуючою, антиоксидантною, антигіпоксичною властивостями [8, 9].

Висновок

На моделі скополамінової амнезії уперше виявлено ноотропну дію глюкозаміну в дозах 25–100 мг/кг (особливо 50 мг/кг). Глюкозаміну гідрохлорид виявляє виразну мнемотропну дію – покращує функції пам'яті та навчання, підвищує стійкість мозку до амнезуючих чинників (скополамін).

1. Аведисова А. С. Анализ зарубежных исследований ноотропных препаратов (на примере пиррацетама) / Аведисова А. С., Ахапкин Р. В., Ахапкина В. И. [и др.] // Российский психиатрический журнал. – 2001. – № 1. – С. 57–63.
2. Ахапкина В. И. Спектр фармакологических эффектов Фенотропила / В. И. Ахапкина, Т. А. Воронина // Фарматека. – 2005. – № 13 (108). – С. 19–25.
3. Беленичев И. Ф. Ноотропная терапия: прошлое, настоящее, будущее / Беленичев И. Ф., Мазур И. А., Стец В. Р. // Новости медицины и фармации. – 2004. – № 15 (155). – С. 10.
4. Бондарев Е. В. Скринингове дослідження глюкозаміну гідрохлориду в якості засобу фізіопротекторної дії / Е. В. Бондарев, С. Ю. Штриголь // Клінічна фармація. – 2010. – Т. 14, № 4. – С. 47–49.
5. Бурчинский С. Г. Возможности и перспективы ноотропных средств при дисциркуляторной энцефалопатии / С. Г. Бурчинский // Журн. практичного лікаря. – 2005. – № 2. – С. 51–55.
6. Бурчинский С. Г. Ноотропы: классификация, механизмы действия, сравнительная характеристика фармакологических свойств / С. Г. Бурчинский. – Киев, 2004. – 21 с.
7. Захаров В. В. Нарушения памяти / В. В. Захаров, Н. Н. Яхно. – М. : Гэотар-Мед, 2003. – 158 с.
8. Зупанець І. А. Церебропротекторна дія похідних глюкозаміну в умовах експериментальної гіпоксії у щурів / І. А. Зупанець, О. Є. Грінцова // Український біофармацевтичний журнал. – 2010. – № 1 (6). – С. 26–29.
9. Зупанець І. А. Вплив похідних глюкозаміну на перебіг експериментальної гемічної гіпоксії / І. А. Зупанець, О. Є. Грінцова // Сьогоднішня та майбутня фармація: матеріали VII Всеукр. конгресу. – Х., 2008. – С. 379.
10. Ковалев Г. В. Ноотропные средства / Г. В. Ковалев. – Волгоград: Ниж.-Волж. кн. изд-во, 1990. – 368 с.
11. Методические указания по изучению ноотропной активности фармакологических веществ / Т. А. Воронина, Р. У. Островская // Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ. – М. : Ремедиум, 2005. – С. 153–158.
12. Мхитарян Э. А. Болезнь Альцгеймера и цереброваскулярные расстройства / Э. А. Мхитарян, И. С. Преображенская // Неврол. журн. (Приложение). – 2006. – № 1. – С. 4–12.
13. Скворцова В. И. Нейропротективная терапия цитокولينом в остром периоде церебрального инсульта / Скворцова В. И., Скворцов В. И., Бойцова А. // Врач. – 2007. – № 12. – С. 25–28.
14. Титова Н. В. Современный взгляд на ноотропную терапию / Н. В. Титова // Рус. мед. журн. – 2007. – Т. 15. – № 24. – 1846 с.

15. Malykh A. G. Piracetam and piracetam-like drugs. From Basic Science to Novel Clinical applications to CNS Disorders / A. G. Malykh, M. R. Sadaie // Drugs. – 2010. – V. 70 (3). – P. 287–312.
16. Towheed T. E. Glucosamine therapy for treating osteoarthritis / Towheed T. E., Maxwell L., Anastassiades T. P. // Cochrane Database Syst Rev. – 2005. – C0002946-СБ002946.
17. Winblad B. Piracetam: a review of pharmacological properties and clinical use / B. Winblad // CNS Drug Rev. – 2005. – № 11. – P. 169–182.

Є. В. Бондарєв

Експериментальне обґрунтування застосування глюкозаміну гідрохлориду як засобу ноотропної дії

Статтю присвячено з'ясуванню можливості застосування глюкозаміну гідрохлориду як засобу ноотропної дії. Експерименти проведено за тестом умовної реакції пасивного уникнення на білих мишах самцях. Досліджувану сполуку вводили внутрішньошлунково в дозах 25, 50 та 100 мг/кг. Препарат порівняння пиріацетам вводили внутрішньошлунково в дозі 200 мг/кг. Досліджувану сполуку та препарат порівняння вводили профілактично 1 раз на добу протягом 3 днів. Порушення пам'яті моделювали внутрішньоочеревинним введенням скополаміну в дозі 1,5 мг/кг. Як показники ноотропної дії обрано збільшення латентного періоду входу до темної камери та кількість мишей, що досягли критерію навченості через 24 год після амнезуючого впливу скополаміну. Статистичну достовірність розрахували за критерієм Ст'юдента та за кутовим перетворенням Фішера. Доведено, що на моделі скополамінової амнезії глюкозаміну гідрохлорид у дозах 25–100 мг/кг (особливо 50 мг/кг) чинить виражений ноотропний ефект, а саме значно покращує пам'ять. У дозі 50 мг/кг глюкозаміну гідрохлорид збільшував латентний період входу тварин до темної камери в 17,9 разу відносно показника тварин з амнезією, причому 50 % тварин досягли критерію навченості через 24 год після амнезуючого впливу скополаміну. За ноотропною дією глюкозаміну гідрохлорид перевищує препарат порівняння пиріацетам.

Ключові слова: глюкозаміну гідрохлорид, ноотропна активність

Е. В. Бондарєв

Експериментальное обоснование применения глюкозамина гидрохлорида как средства ноотропного действия

Статья посвящена выяснению возможности применения глюкозамина гидрохлорида как средства ноотропного действия. Эксперименты проведены по тесту условной реакции пассивного избегания на белых мышах-самцах. Исследуемое соединение вводили внутривентрикулярно в дозах 25, 50 и 100 мг/кг. Препарат сравнения пиріацетам вводили внутривентрикулярно в дозе 200 мг/кг. Исследуемое вещество и препарат сравнения вводили профилактически 1 раз в сутки в течение 3 суток. Нарушение памяти моделировали внутрибрюшинным введением скополамина в дозе 1,5 мг/кг. В качестве показателей ноотропного действия выбрано увеличение латентного периода входа в темную камеру и количество мышей, достигших критерия обученности через 24 ч после амнестического влияния скополамина. Статистическую достоверность рассчитывали по критерию Ст'юдента и углового преобразования Фишера. Доказано, что на модели скополаминамнезии глюкозамина гидрохлорид в дозах 25–100 мг / кг (особенно 50 мг / кг) оказывает выраженный ноотропный эффект, значительно улучшая память. В дозе 50 мг/кг глюкозамина гидрохлорид увеличивал латентный период входа животных в темную камеру в 17,9 раза по сравнению с показателем животных с амнезией, причем 50 % мышей через 24 часа после амнестического влияния скополамина достигали критерия обученности. По ноотропному действию глюкозамина гидрохлорид превышает препарат сравнения пиріацетам.

Ключевые слова: глюкозамина гидрохлорид, ноотропная активность

Ye. V. Bondarev

Experimental basis of glucosamine hydrochloride use as a nootropic action mean

This article is devoted to clarify the feasibility of glucosamine hydrochloride as a potential nootropic action drug. Experiments were carried out on the passive avoidance test with white mice, male. The test compound was administered intragastric at doses of 25 mg/kg, 50 mg/kg and 100 mg/kg. The comparator drug, piracetam, was administered also intragastric at dose of 200 mg/kg. The test compound and comparator drug were administered once a day for 3 days prophylactically. Memory disturbances were modeled by intraperitoneally injection of 1,5 mg/kg scopolamine. The selected nootropic action indicators were the latent period of entry into the dark chamber and the mice number which reached the training criteria within 24 hours after amnesic influence of scopolamine. Statistical reliability was calculated under the Student's test and Fisher's angular transformation. It is proved that glucosamine hydrochloride in doses of 25-100 mg/kg (especially 50 mg/kg) has a significant nootropic effect on the scopolamine amnesia model, namely improves memory. Glucosamine hydrochloride (50 mg/kg) increased by 17,9 times the latent period of entry into the dark chamber vs such parameter of animals under scopolamine amnesia, and there were 50 % of mice which reached the training criteria within 24 hours after amnesic influence of scopolamine. Glucosamine hydrochloride exceeds piracetam by its nootropic effect.

Key words: glucosamine hydrochloride, nootropic activity

Надійшла: 11.02.2014 р.

Контактна особа: Бондарєв Євген Вікторович, кандидат фармацевтичних наук, доцент, кафедра клінічної фармакології, ІПКСФ НФаУ, вул. Челюскінцев, буд. 3, м. Харків, 61003.

Тел.: +38 0 99 957 19 95. Електронна пошта: jck.bond@gmail.com