

УДК 615.214.32: 615.214:615.272.3: 615.225

В.В. ШВЕДСЬКИЙ

*Національний фармацевтичний університет*

## ВПЛИВ ДІАКАМФУ ГІДРОХЛОРИДУ НА КРОВОПОСТАЧАННЯ ГОЛОВНОГО МОЗКУ ЗА ШЕМІЇ-РЕПЕРФУЗІЇ НА ТЛІ АЛОКСАНОВОГО ЦУКРОВОГО ДІАБЕТУ У ЩУРІВ

*У дослідях на щурах із моделлю алоксанового цукрового діабету та церебральною 40-хвилинною ішемією (одностороння оклюзія загальної сонної артерії) з реперфузією спостерігалося значне зменшення кровообігу у внутрішній сонній артерії порівняно з показником нормоглікемічних тварин. Оригінальний протидіабетичний засіб діакамфу гідрохлорид покращував кровопостачання головного мозку в постішемичному періоді на рівні вінпоцетину.*

*Ключові слова:* експеримент; цукровий діабет; церебральна ішемія-реперфузія; кровопостачання мозку; діакамфу гідрохлорид; кавінтон

### ВСТУП

Цереброваскулярна патологія на тлі цукрового діабету (ЦД) залишається актуальною проблемою. Ускладнення гострих порушень мозкового кровообігу викликають тривалу непрацездатність або інвалідизацію хворих, що набуває важливого медичного і соціально-економічного значення [1, 3]. Лікування таких пацієнтів є складним завданням. Оригінальний протидіабетичний засіб діакамф – ( $\pm$ )-цис-3-(2'-бензімідазоліл)-1,2,2-триметилциклопентанкарбонова кислота – чинить виразну церебропротекторну дію на моделях білатеральної каротидної оклюзії та черепно-мозкової травми у щурів і гравітаційної церебральної ішемії у мишей [4]. Проф. С.І. Мерзликіним отримано водорозчинну сіль – діакамфу гідрохлорид (ДГ), який відрізняється від діакамфу наявністю антигіпоксичної дії, вищою церебропротекторною активністю на моделі білатеральної каротидної оклюзії у дозі 10 мг/кг, в тому числі на тлі алоксанового ЦД [5, 6]. ДГ у щурів з моделлю ЦД значно збільшує виживаність, покращує енергетичний обмін головного мозку, зменшує ацидоз, інтенсивність пероксидного окиснення і деструкцію нейронів (за активністю нейронспецифічної енолази). Одночасно він чинить антигіперглікемічну дію [6-8]. Залишається невідомим можливий механізм церебропротекторної дії досліджуваного засобу – вплив на

кровопостачання головного мозку. Вирішення цього питання склало мету даного дослідження.

### МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Досліди проведено на 28 білих щурах-самцях масою 160-170 г. Дотримувалися «Правил проведення робіт з використанням експериментальних тварин» (2001). ЦД моделювали після 24-годинної депривації їжі введенням алоксану моногідрату («Sigma», США) одноразово підшкірно (150 мг/кг у вигляді 5% розчину в ацетатному буфері, рН 4,5) [9]. Вміст глюкози в крові визначали глюкозооксидазним методом. Через 10 діб, коли він перевищував 11 ммоль/л, визначали кровопостачання головного мозку на моделі односторонньої каротидної ішемії-реперфузії. Під наркозом (пропофол 60 мг/кг внутрішньочеревинно) на праву внутрішню сонну артерію накладали датчик ультразвукового флоуметра T-106 («Transonik Systems Inc.», США), після стабілізації об'ємної швидкості кровообігу визначали її вихідний рівень. Залишаючи датчик на судині, на загальну сонну артерію накладали мініатюрний затискач на 40 хв. Після зняття затискача протягом 1 року вимірювали кровообіг у внутрішній сонній артерії у динаміці реперфузії. Групу порівняння склали тварини без ЦД. За 30 хв до дослідження щурам групи контрольної патології (ЦД) внутрішньочеревинно вводили ізотонічний розчин NaCl, тваринам двох інших груп – відповідно ДГ (10 мг/кг) і вінпоцетин

© В.В. Шведський, 2012

(кавінтон, «Gedeon Richter», Угорщина) у дозі 5 мг/кг.

Статистичну значущість міжгрупових відмінностей визначали за критерієм t Стьюдента, внутрішньогрупових – за парним критерієм Віл-коксона.

### РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Як видно з таблиці, на тлі ЦД вже вихідний рівень кровообігу у внутрішній сонній артерії був нижчим за такий у нормоглікемічних тварин у середньому на 23,4% ( $p < 0,05$ ), що означає формування хронічної цереброваскулярної недостатності у тварин із ЦД. Оклюзія загальної сонної артерії з подальшою реперфузією у щурів даної групи ще більше погіршувала кровопостачання головного мозку – каротидний кровообіг знизився в середньому на 59-64% та зберігався на цьому рівні протягом усієї години спостереження. У тварин без ЦД відмічалось подібне за спрямованістю, однак менше зниження кровообігу на 40-48%. Результати щодо більш тяжкого перебігу порушень мозкового кровообігу на тлі ЦД збігаються з даними літератури [2].

Кавінтон і ДГ вже після одноразового введення значно (відповідно на 18,6% і 20,0%,  $p < 0,05$  відносно групи контрольної патології) збільшували базальне кровопостачання головного мозку щурів із ЦД. Протягом 1 години реперфузії кровообіг у внутрішній сонній артерії на тлі кавінтону зменшився лише на 14,1-16,8%, на тлі ДГ – на 17,0-21,0% порівняно з вихідним, що значно краще, ніж у групі контрольної патології ( $p < 0,001$ ). Вірогідні відмінності кровопостачан-

ня мозку між групами, що отримували кавінтон і ДГ, відсутні.

Отже, ДГ покращує кровопостачання головного мозку за ішемії-реперфузії на тлі ЦД. Ця здатність є важливою складовою та, очевидно, первинною ланкою церебропротекторної дії досліджуваного засобу. За виразністю даного ефекту ДГ не поступається одному з еталонних цереброваскулярних засобів вінпоцетину. З огляду на здатність ДГ ефективно коригувати гіперглікемію його слід вважати перспективним засобом лікування гострого порушення мозкового кровообігу при ЦД.

### ВИСНОВКИ

1. Алоксанова модель ЦД у щурів супроводжується зменшенням базального кровопостачання головного мозку в каротидному басейні та слабким відновленням кровообігу після оборотної каротидної оклюзії порівняно з нормоглікемічними щурами.

2. На моделі 40-хвилинної ішемії головного мозку (однобічна каротидна оклюзія) з подальшою реперфузією діакамфу гідрохлорид (10 мг/кг) збільшує кровообіг у внутрішній сонній артерії на рівні вінпоцетину (5 мг/кг).

### ПЕРЕЛІК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ ІНФОРМАЦІЇ

1. Вінничук С.М. Гострий ішемічний інсульт / С.М. Вінничук, М.М. Прокопів – К.: Наукова думка, 2006. – 288 с.
2. Дзяк Л.А. Эффективность применения Кавинтона в лечении церебральных ишемий,

Таблиця

### ДИНАМІКА КРОВООБІГУ У ВНУТРІШНІЙ СОННІЙ АРТЕРІЇ ЩУРІВ З ІШЕМІЄЮ-РЕПЕРФУЗІЄЮ ГОЛОВНОГО МОЗКУ НА ТЛІ АЛОКСАНОВОГО ЦУКРОВОГО ДІАБЕТУ ПІД ВПЛИВОМ КАВІНТОНУ ТА ДІАКАМФУ ГІДРОХЛОРИДУ (M±M, N=7)

Час спостереження, хв	Нормоглікемічні щури		Щури з цукровим діабетом					
			Контрольна патологія		Вінпоцетин, 5 мг/кг		Діакамфу гідрохлорид, 10 мг/кг	
	мл/хв	зміни, %	мл/хв	зміни, %	мл/хв	зміни, %	мл/хв	зміни, %
Вихідний стан								
–	6,74±0,09	–	5,16±0,31#	–	6,12±0,10^	–	6,19±0,10^	–
Ішемія 40 хв із подальшою реперфузією								
5	3,98±0,13*	–40,9	2,07±0,13*#	–59,9	5,10±0,10*^#	–16,7	5,14±0,07*^#	–17,0
10	3,77±0,14*	–44,1	2,02±0,16*#	–60,9	5,19±0,13*^#	–15,2	5,11±0,08*^#	–17,4
20	3,72±0,11*	–44,8	1,97±0,2*#	–61,8	5,23±0,12*^#	–14,5	5,04±0,06*^#	–18,6
30	3,65±0,13*	–45,8	1,88±0,15*#	–63,6	5,26±0,10*^#	–14,1	4,99±0,06*^#	–19,4
40	3,54±0,12*	–47,5	1,88±0,15*#	–63,6	5,09±0,11*^#	–16,8	4,91±0,07*^#	–20,7
60	3,47±0,13*	–48,5	1,84±0,15*#	–64,3	5,09±0,11*^#	–16,8	4,89±0,07*^#	–21,0

Примітка. Статистично значущі відмінності ( $p \leq 0,05$ ): \* – відносно вихідного стану в середині групи; # – відносно нормоглікемічних тварин; ^ – відносно контрольної патології.

- обусловленных патологией магистральных сосудов головы / Л.А. Дзяк, Н.П. Бехтерева, Н.В. Шемякина // *Международ. неврол. журн.* – 2006. – №2 (6). – С. 116-122.
3. Зербіно Д.Д. Гострі порушення мозкового кровообігу у чоловіків віком до 50 років: етіологія та морфогенез / Д.Д. Зербіно, Н.З. Гринчишин, І.Х. Цюк // *Укр. мед. часопис.* – 2008. – №1(63). – С. 83-87.
  4. Шатілова О.А. Експериментальне вивчення церебропротекторних та психотропних властивостей діакамфу : автореф. дис. ... канд. фармац. наук. Х., 2010. – 20 с.
  5. Шведський В.В. Порівняльна оцінка антигіпоксичної активності солей діакамфу та мексидолу в експерименті / В.В. Шведський, С.Ю. Штриголь, С.І. Мерзлікін // [Актуальні питання створення нових лікарських засобів]: матер. Всеукр. науково-практ. конф. студ. та мол. учених, присвяч. 140-річчю з дня народження докт. фармац. та хім. наук, проф. М.О. Валяшка (21 квітня 2011 р.). – Х.: НФаУ, 2011. – С. 334.
  6. Шведський В.В. Ефективність діакамфу гідрохлориду при експериментальному порушенні мозкового кровообігу на тлі цукрового діабету / В.В. Шведський, С.Ю. Штриголь, С.І. Мерзлікін // *Актуальні проблеми сучасної медицини: вісник Укр. мед. стоматол. Академії.* – 2011. – Т.11, вип. 3 (35). – С. 84-88.
  7. Шведський В.В. Вплив діакамфу гідрохлориду на показники енергетичного обміну в головному мозку щурів із моделлю церебральної ішемії на тлі цукрового діабету / В.В. Шведський, С.Ю. Штриголь, С.І. Мерзлікін // *Клінічна фармація.* – 2011. – Т.15, №3. – С. 57-61.
  8. Шведський В.В. Вплив оригінального антигіперглікемічного засобу на церебральний оксидантно-антиоксидантний баланс та енергетичний обмін на моделі гострого порушення мозкового кровообігу на тлі цукрового діабету / В.В. Шведський, С.Ю. Штриголь, С.І. Мерзлікін // [Науково-технічний прогрес і оптимізація технологічних процесів створення лікарських препаратів]: матер. 4-ї науково-практ. конф. за міжнар. участю 29-30 вересня 2011 р. – Тернопіль: ТДМУ „Укрмедкнига”. – 2011. – С. 233-234.
  9. Dave K.R. Effect of alloxan-induced diabetes on serum and cardiac butyrylcholinesterases in the rat / K.R. Dave, S.S. Katyare // *J. of Endocrinol.* – 2002. – Vol. 175, №1 – P. 241-250.

**УДК 615.214.32: 615.214:615.272.3: 615.225**

**В.В. Шведский**

**ВЛИЯНИЕ ДИАКАМФА ГИДРОХЛОРИДА НА КРОВΟΣНАБЖЕНИЕ ГОЛОВНОГО МОЗГА ПРИ ИШЕМИИ-РЕПЕРФУЗИИ НА ФОНЕ АЛЛОКСАНОВОГО САХАРНОГО ДИАБЕТА У КРЫС**

В опытах на крысах с моделью аллоксанового сахарного диабета и церебральной 40-минутной ишемией (односторонняя окклюзия общей сонной артерии) с реперфузией отмечалось значительное снижение кровотока во внутренней сонной артерии в сравнении с показателем нормогликемических животных. Оригинальное противодиабетическое средство диакамфа гидрохлорид улучшало кровоснабжение головного мозга в постischemическом периоде на уровне винпоцетина.

**Ключевые слова:** эксперимент; сахарный диабет; церебральная ишемия-реперфузия; кровоснабжение мозга; диакамфа гидрохлорид; винпоцетин

**UDC 615.214.32: 615.214:615.272.3: 615.225**

**V.V. Shvedskiy**

**INFLUENCE OF DIACAMPH HYDROCHLORIDE ON BRAIN BLOOD SUPPLY IN ISCHEMIA-REPERFUSION ON A BACKGROUND OF ALLOXAN-INDUCED DIABETES MELLITUS IN RATS**

In experiments on rats with the model of alloxan-induced diabetes mellitus and 40-minutes cerebral ischemia caused by one-side common carotid artery occlusion with reperfusion the considerable decrease of blood flow in internal carotid artery compared with normoglycemic animals was shown. Diacamph hydrochloride, the original antidiabetic medicine, improved brain blood supply in postischemic period as well as vinpocetine.

**Key words:** experiment; diabetes mellitus; cerebral ischemia-reperfusion; brain blood supply; diacamph hydrochloride; vinpocetine

*Адреса для листування:*  
61002, м. Харків, вул. Пушкінська, 53.  
Кафедра фармакології НФАУ.  
Тел. моб. (098) 533-49-60.  
E-mail: shvedvv@gmail.com

Надійшла до редакції:  
25.11.2011