

кової активності тоніну та має більш результативний характер у хворих на СН ІА.

ЛІТЕРАТУРА

1. *Малая Л. Т., Горб Ю. Г.* Хроническая сердечная недостаточность: достижения, проблемы, перспективы. — Х.: Торсинг, 2002. — 768 с.
2. *Interactions of angiotensin II with NAD(P)H oxidase, oxidant stress and cardiovascular disease / D. G. Harrison, H. Cai, U. Landmesser et al. // J. Renin Angiotensin Aldosterone Syst. — 2003. — Vol. 4, N 2. — P. 51-61.*
3. *Beta-blockers restore calcium release channel function and improve cardiac muscle performance in human heart failure / S. Reiken, X. H. Wehrens,*

J. A. Vest et al. // Circulation. — 2003. — Vol. 107, N 19. — P. 2459-2466.

4. *Mattson M. P., Kroemer G.* Mitochondria in cell death: novel targets for neuroprotection and cardioprotection // *Trends. Mol. Med.* — 2003. — Vol. 9, N 5. — P. 196-205.

5. *Воронков Л. Г.* Хроническая сердечная недостаточность как иммунопатологический и дисметаболический синдром // *Укр. терапевт. журнал.* — 2001. — Т. 3, № 1. — С. 17-20.

6. *Протеолитические ферменты и апоптоз / К. Н. Веремеенко, В. Е. Досенко, В. С. Нагибин и др. // Укр. біохім. журнал.* — 2003. — Т. 75, № 6. — С. 10-24.

7. *Самохина Л. М., Самохин А. А.* Химаза, тонин и эластаза у крыс при окислительном стрессе, вызванном

введением хлорида кобальта // *Укр. біохім. журнал.* — 2001. — Т. 73, № 5. — С. 47-51.

8. *Самохина Л. М., Дубинин А. А.* Способ определения активности протеиназы или их ингибиторов в биологических жидкостях. — Патент России № 1655991.

9. *Самохина Л. М., Гольдрин Е. Н., Ермакович И. И.* Химаза в системе протеиназа — ингибитор протеиназы в патогенезе гипертонической болезни // *Врач. дело.* — 2002. — № 2. — С. 31-34.

10. *Целуйко В. И., Кравченко Н. А.* Биохимические механизмы развития сердечной недостаточности // *Укр. терапевт. журнал.* — 2004. — № 4. — С. 70-76.

УДК 616.12-008.46-092:577.156.1

Л. М. Самохина, С. О. Лазарева, В. І. Волков

ОСОБЛИВОСТІ УЧАСТІ ТОНІНУ І КАЛЬПАЇНІВ У ПАТОГЕНЕЗІ СЕРЦЕВОЇ НЕДОСТАТНОСТІ

Вивчено окремі вазоконстрикторні й апоптогенні особливості патогенезу серцевої недостатності (СН). У хворих на СН досліджено активність нейтральних протеїназ, не-трипсиноподібних протеїназ (НТПП), тоніну, кальпаїнів, α -1-інгібітора протеїназ (α -1-ІП), α -2-макроглобуліну (α -2-МГ) в сироватці крові високочутливим (10^{-9} – 10^{-10} г) ферментативним методом. Виявлено зниження рівня протеїназ, НТПП, кальпаїнів, яке зумовлене їх виведенням у комплексі з α -2-МГ із організму, прискоренням апоптозу. Активація тоніну виражена при СН ІІБ і свідчить про розвиток вазоконстрикторних ефектів. α -1-ІП є ефективним у регуляції активності тоніну при СН ІА.

Ключові слова: тонін, кальпаїни, α -1-інгібітор протеїназ, α -2-макроглобулін, серцева недостатність.

UDC 616.12-008.46-092:577.156.1

L. M. Samokhina, S. O. Lazareva, V. I. Volkov

FEATURES OF TONIN AND CALPAINS PARTICIPATIONS IN PATHOGENESIS OF HEART FAILURE

Some vasoconstrictive and apoptogenic features of heart failure (HF) pathogenesis are studied. Neutral proteinase, nonglycine like proteinase (NTPP), tonin, calpains, α -1-proteinase inhibitor (α -1-PI), α -2-macroglobulin (α -2-MG) activities in blood serum were investigated with high-sensitivity (10^{-9} – 10^{-10} g) enzymatic method in the patients with HF. The decrease in proteinase, NTPP, calpains are revealed, that is caused by removing of proteinase complexes with α -2-MG from organism, apoptosis acceleration. The tonin activation is expressed at HFIIБ and testifies to development of vasoconstriction effects. The α -1-PI is effective in tonin activity regulation at HFIA.

Key words: tonin, calpains, α -1-proteinase inhibitor, α -2-macroglobulin, heart failure.

УДК 615.225.3+615.275:616.152.22

Т. І. Кметь, канд. мед. наук,

О. Г. Кметь, канд. мед. наук,

В. П. Польовий, канд. мед. наук

ВПЛИВ ПОЄДНАНОГО ВВЕДЕННЯ ПІРАЦЕТАМУ І МЕМАНТИНУ НА ВМІСТ ПРОДУКТІВ БІЛКОВОЇ ПЕРОКСИДАЦІЇ ТА АКТИВНІСТЬ ФЕРМЕНТІВ АНТИГІПОКСАНТНОГО ЗАХИСТУ ГОЛОВНОГО МОЗКУ ЗА УМОВ ГОСТРОЇ ГІПОКСІЇ

*Буковинський державний медичний університет, Чернівці,
ДП НДІ медико-екологічних проблем МОЗ України, Чернівці*

Вступ

Зменшення тривалості життя населення промислово розвинених країн прямо пов'язане

зі зростанням кількості церебральних патологій [6]. Патологічні стани головного мозку, такі як інсульт, хронічна цереброваскулярна недостат-

ність, постгіпоксична енцефалопатія призводять до зниження соціальної активності людини. Відомо, що в механізмі розвитку цих станів важливу

роль відіграє активація вільнорадикальних процесів, яка стає причиною окисної модифікації білків, нуклеїнових кислот, ліпідів, а в подальшому — порушення генерації, провідності нервового імпульсу [3].

Вивчення та систематизація нових проявів фармакодинаміки, у тому числі й механізмів дії вже відомих лікарських препаратів, дозволяє поширити спектр показань до їх призначення та поповнити арсенал засобів фармакотерапії вищеперерахованих захворювань.

Мета дослідження — вивчити вплив поєднаного й окремого застосування пірацетаму та мемантину на стан перекисного окиснення білків і активність ферментів антигіпоксантичного захисту за умов гострої гіпоксії.

Матеріали та методи дослідження

Експериментальні дослідження проведені на статевозрілих безпородних білих щурах-самцях масою 0,20–0,22 кг. Тварин утримували при температурі 20–24 °С на стандартному збалансованому харчовому раціоні з вільним доступом до води. До початку досліджень визначали стійкість щурів до гострої гіпобаричної гіпоксії та в подальшому використовували лише середньостійких тварин.

Пірацетам («Дарниця», Україна) та мемантин («Мерц», Німеччина) вводили одноразово внутрішньочеревинно дозами відповідно 200 [1; 4] і 10 мг/кг [2] перед моделюванням гіпоксії.

Гостру гіпоксичну гіпобаричну гіпоксію моделювали за допомогою проточної барокамери шляхом розрідження повітря до величин, що еквівалентні висоті 12 000 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.

Евтаназію щурів виконували шляхом декапітації через 30 хв після припинення дії гострої гіпоксії та швидко забирали мозок, який зберігали в рідкому азоті до проведення подальших досліджень. Вміст продуктів пероксидного окиснення білків (ПОБ) і стан антигіпоксантичних ферментів досліджували в гомогенаті тканин фронтальної кори, блідій кулі, хвостатого ядра, гіпокампа. Продукти білкової пероксидації визначали за реакцією з 2,4-динітрофенілгідразиним за методом І. Ф. Мещишена [5]. Аліфатичні альдегіді і кетон-динітрофенілгідрозони розраховували у наномолях 2,4-динітрофенілгідрозонів на 1 г білка тканини. Антигіпоксантичну дію препаратів оцінювали за активністю Na^+ , K^+ -АТФази [7], яка є ключовим ферментом нейронів і характеризує стан енергетичного обміну клітини. Активність Na^+ , K^+ -АТФази виражали в наномолях P_i , що утворився за 1 хв на 1 мг білка. Активність лактатдегідрогенази (ЛДГ), яка характеризує ступінь утворення лактату та порушення енергетичного обміну при гіпоксії [8], визначали за колориметричним методом і виражали в наномолях НАДН, який утворився за 1 хв на 1 мг білка [7].

Отримані результати обробляли методами варіаційної статистики з використанням *t*-критерію Стьюдента.

Результати дослідження та їх обговорення

За результатами експериментальних досліджень встановлено, що вміст продуктів окиснювальної модифікації білків після гіпоксії (табл. 1) вірогідно збільшувався у 1,5 разу у корі та гіпокампі, у 1,7 разу — у блідій кулі та хвос-

татому ядрі порівняно з контролем. Одночасно значно пригнічувалась активність Na^+ , K^+ -АТФази у досліджуваних групах тварин. Так, ця активність реєструвалася нижчою в корі головного мозку в 1,5 разу ($P < 0,05$), гіпокампі — у 2,2 разу ($P < 0,05$) та хвостатому ядрі — в 1,4 разу ($P < 0,05$). Активність ЛДГ (табл. 2) вірогідно зростала у постгіпоксичних тварин порівняно з даними групи контролю у корі головного мозку в 1,7 разу, гіпокампі — в 1,2 разу, блідій кулі — в 2,2 разу та в 5,9 разу — у хвостатому ядрі.

Окреме застосування досліджуваних препаратів по відношенню до гіпоксії знижувало вміст продуктів білкової пероксидації у досліджуваних структурах головного мозку в середньому в 1,5 разу ($P < 0,05$). Водночас активність Na^+ , K^+ -АТФази зростала у корі головного мозку в 1,9 разу ($P < 0,05$), гіпокампі — 2,4 разу ($P < 0,05$), блідій кулі — 1,5 разу ($P < 0,05$) та хвостатому ядрі — в 1,7 разу ($P < 0,05$). Показники активності ЛДГ у щурів, яким вводили пірацетам перед гіпоксією, виявилися нижчими, ніж у постгіпоксичних тварин: у корі головного мозку в 1,3 разу ($P < 0,05$), гіпокампі, блідій кулі та хвостатому ядрі — в 1,2 разу ($P < 0,05$). Активність даного ферменту вірогідно зменшувалась у групі тварин, яким перед гіпоксією вводили мемантин: у корі головного мозку та гіпокампі в 1,3 разу, блідій кулі та хвостатому ядрі — в 1,2 разу порівняно з постгіпоксичними групами.

Комбіноване введення пірацетаму та мемантину перед гіпоксією сприяло зниженню вмісту продуктів окиснювальної модифікації білків у корі головного мозку в 1,8 разу ($P < 0,05$), гіпокампі — в 2,2 разу ($P < 0,05$), блідій кулі — в 2 рази ($P < 0,05$) та хвостатому ядрі — в 2,2 разу ($P < 0,05$) порівняно з даними постгіпо-

Вміст продуктів окиснювальної модифікації білків і активність Na⁺, K⁺-АТФази у досліджуваних структурах головного мозку при поєднаному введенні пірацетаму та мемантину перед моделюванням гострої гіпобаричної гіпоксії, M±m, n=7

Досліджувані структури	Контроль (нормоксія)	Гіпоксія	Пірацетам і гіпоксія	Мемантин і гіпоксія	Пірацетам + мемантин і гіпоксія
Продукти окиснювальної модифікації білків, нмоль, 2,4-динітрофенілгідразону / г білка					
Кора головного мозку	10,870±0,333	16,320±0,704*	11,780±0,574**	12,560±0,290*,**	8,980±0,483*,***♦
Гіпокамп	10,870±0,523	16,020±0,379*	11,840±0,390**	10,910±0,452**	7,370±0,384*,***♦
Бліда куля	6,600±0,380	11,010±0,372*	7,320±0,274**	7,520±0,274**	5,500±0,221*,***♦
Хвостате ядро	3,200±0,300	5,530±0,323*	3,440±0,210**	3,390±0,180**	2,470±0,250**,♦
Активність Na ⁺ , K ⁺ -АТФази, мкмоль P _i / (хв · мг білка)					
Кора головного мозку	10,190±0,381	6,780±0,434*	9,370±0,533**	9,290±0,798*,**	12,860±0,602*,***♦
Гіпокамп	2,760±0,164	1,260±0,127*	1,400±0,154*	1,890±0,072*,**	3,020±0,084***♦
Бліда куля	8,730±0,312	9,270±0,323	13,780±0,564*	12,200±0,376*	15,470±0,354***♦
Хвостате ядро	2,740±0,264	1,910±0,078*	3,200±0,237**	2,650±0,246*,**	4,880±0,183*,***♦

Примітка. У табл. 1 і 2: * — зміни вірогідно відрізняються від показників контролю (нормоксії); ** — показники вірогідно відрізняються від показників постгіпоксичної групи тварин; # — показники вірогідно відрізняються від показників тварин, яким до гіпоксії попередньо вводили пірацетам; ♦ — показники вірогідно відрізняються від показників тварин, яким до гіпоксії попередньо ввели мемантин.

Таблиця 2

Активність лактатдегідрогенази, нмоль НАДН / (хв · мг білка) у досліджуваних структурах головного мозку при поєднаному введенні пірацетаму та мемантину перед моделюванням гострої гіпобаричної гіпоксії, M±m, n=7

Групи тварин	Кора головного мозку	Гіпокамп	Бліда куля	Хвостате ядро
Контроль	12,37±0,33	24,25±0,92	8,50±0,29	2,82±0,57
Гіпоксія	21,38±0,39*	30,22±0,70*	18,93±0,44*	16,88±0,42*
Пірацетам і гіпоксія	16,98±0,31*,**	25,31±0,35**	15,34±0,28*,**	13,68±0,30**
Мемантин і гіпоксія	16,79±0,49*,**	23,72±0,46**	15,23±0,28*,**	13,98±0,40**
Пірацетам + мемантин і гіпоксія	13,09±0,46***♦	20,86±0,39***♦	12,74±0,38***♦	9,36±0,25***♦

кисличних тварин. Активність Na⁺, K⁺-АТФази у досліджуваних групах щурів вірогідно зростала у корі головного мозку, гіпокампі, блідій кулі, хвостатому ядрі відповідно у 1,9; 2,4; 1,7; 2,6 рази. Показник активності ЛДГ вірогідно знижувався у корі головного мозку в 1,6 рази, гіпокампі — в 1,4 рази, блідій кулі — в 1,5 рази та хвостатому ядрі — в 1,8 рази порівняно з постгіпоксичними тваринами.

Однією з перших реакцій тканини мозку на зниження мозкового кровообігу є активація анаеробного гліколізу і

розвиток лактат-ацидозу, що і підтвердило наше дослідження. Застосування досліджуваних лікарських засобів приводить до зниження активності даного ферменту. Отриманий результат показує ефективність застосування досліджуваних препаратів за умов гіпоксії. Обмеження доступу кисню та глюкози до нервових і гліальних клітин порушує процеси окиснювального фосфорилування. Ці порушення спричинюють швидке зниження концентрації макроергічних фосфатів усередині клітини і пригнічення активності, в

першу чергу, Na⁺, K⁺-АТФази, вирівнювання іонних градієнтів між позаклітинними та внутрішньоклітинними просторами. Введення пірацетаму та мемантину підвищувало активність даного ферменту в досліджуваних структурах головного мозку тварин, що підтверджує припущення про антигіпоксичні властивості препаратів при їхньому поєднаному введенні за умов гострої гіпоксії.

На основі отриманих результатів щодо зниження вмісту продуктів білкової пероксидації при поєднаному вве-

денні досліджуваних лікарських препаратів можна стверджувати, що поєднане введення пірацетаму та мемантину підвищує стійкість нейронів до дії гіпоксичного ушкодження. Вважається [9], що окиснення білків є більш надійним маркером окиснювальних ушкоджень тканин, ніж ПОЛ, тому що продукти окиснювальної модифікації білків більш стабільні порівняно з ПОЛ.

Отже, поєднане введення статевозрілим тваринам пірацетаму та мемантину за умов гострої гіпобаричної гіпоксії істотніше знижує вміст продуктів пероксидного окиснення білків, активність лактатдегідрогенази та підвищує активність Na^+ , K^+ -АТФази.

Висновки

1. Гостра гіпоксія спричинила підвищення вмісту продуктів пероксидного окиснення білків і активності лактатдегідрогенази та зниження активності Na^+ , K^+ -АТФази у досліджуваних структурах головного мозку тварин.

2. Поєднане введення пірацетаму та мемантину перед гострою гіпобаричною гіпоксією сприяло зниженню вмісту

продуктів окиснювальної модифікації білків, активності лактатдегідрогенази та нормалізації активності Na^+ , K^+ -АТФази.

Перспективи подальших досліджень. Поєднане введення пірацетаму та мемантину на тварин старшого віку за умов гострої гіпоксії.

ЛІТЕРАТУРА

1. *Ноотропные и анксиолитические свойства разных доз пирацетама* / Т. А. Воронина, Г. М. Молодавкин, Г. Г. Борликова и др. // Эксперим. и клин. фармакология. — 2000. — Т. 63, № 2. — С. 9-11.

2. *Гмиро В. Е., Сердюк С. Е.* Поиск избирательных блокаторов NMDA и AMPA/каинатных рецепторов в ряду бис-амониевых соединений с адамантильными радикалами. — Там же. — № 1. — С. 7-13.

3. *Spanagei R., Eilbacher B., Wilke R.* Memantine-induced dopamine release in the prefrontal cortex and striatum of the rat — a pharmacokinetic microdialysis study // Eur. J. Pharm. — 1994. — Vol. 262. — P. 21-26.

4. *Кметь О. Г.* Вплив різних доз пірацетаму на стан прооксидантно-антиоксидантної рівноваги головного мозку за гострої гіпоксії // Буков. мед. вісник. — 2004. — Т. 8, № 3. — С. 164-168.

5. *Мецишен І. Ф.* Метод визначення окислювальної модифікації білків

плазми (сироватки) крові // Там же. — 1998. — Т. 2, № 1. — С. 156-158.

6. *Ноотропна активність похідних 4-гідразинохіназоліну при судомних та гіпоксичних ушкодженнях головного мозку* / І. В. Сидорова, Н. О. Нестерова, І. Ф. Беленічев, С. І. Коваленко // Клін. фармація. — 2005. — Т. 9, № 1. — С. 35-40.

7. *Роль гиперлактатдегидрогеназмии в индукции метаболических нарушений в организме* / Ф. Н. Гильмиярова, В. М. Радомская, Г. М. Баишева и др. // Вопросы мед. химии. — 2001. — Т. 47, № 5. — С. 469-476.

8. *Внутрішньоклітинний кальцієвий гомеостаз сенсорних нейронів при гіпоксичних впливах* / П. Костюк, Р. Станіка, Л. Коваль, О. Лук'янець // Фізіолог. журнал. — 2003. — Т. 49, № 3. — С. 3-10.

9. *Дубініна О. Ю.* Окислювальний стрес і окислювальна модифікація білків // Мед. хімія. — 2001. — Т. 3, № 2. — С. 5-12.

УДК 615.225.3+615.275:616.152.22

Т. І. Кметь, О. Г. Кметь, В. П. Польовий

ВПЛИВ ПОЄДНАНОГО ВВЕДЕННЯ ПІРАЦЕТАМУ І МЕМАНТИНУ НА ВМІСТ ПРОДУКТІВ БІЛКОВОЇ ПЕРОКСИДАЦІЇ ТА АКТИВНІСТЬ ФЕРМЕНТІВ АНТИГІПОКСАНТНОГО ЗАХИСТУ ГОЛОВНОГО МОЗКУ ЗА УМОВ ГОСТРОЇ ГІПОКСІЇ

На статевозрілих самцях безпородних білих щурів було вивчено вплив пірацетаму і мемантину при їх окремому та поєднаному введенні на вміст продуктів білкової пероксидації, активність Na^+ , K^+ -АТФази та лактатдегідрогенази головного мозку за умов гострої гіпоксії. Встановлено, що гостра гіпоксія сприяла вірогідному збільшенню показника окиснювальної модифікації білків, активності лактатдегідрогенази та зниженню активності Na^+ , K^+ -АТФази порівняно з контрольною групою тварин. Поєднане введення пірацетаму та мемантину перед гіпоксією краще знижувало вміст продуктів білкової пероксидації, активність лактатдегідрогенази та підвищувало активність Na^+ , K^+ -АТФази, ніж окреме застосування даних препаратів.

Ключові слова: пірацетам, мемантин, гостра гіпоксія.

UDC 615.225.3+615.275:616.152.22

T. I. Kmet, O. G. Kmet, V. P. Polyoviy

INFLUENCE OF SIMULTANEOUS PYRACETAM AND MEMANTIN INTRODUCTION ON PRODUCTS PROTEIN PEROXIDATION CONTENTS AND ACTIVITY ANTYPHOXANT PROTECTION OF THE CEREBRUM AT ACUTE HYPOXIA

On preadolescent male white rats the influence of pyracetam and memantin was investigated at their incorporated introduction of peroxide protein oxidation, Na^+ , K^+ -ATPase activity, lactatedehydrogenase activity in the main brain by modeling acute hypobaric hypoxia. It is established that acute hypoxia assists authentic increase in the level of secondary products of peroxide protein oxidation, lactatedehydrogenase activity and decrease in Na^+ , K^+ -ATPase activity in comparison with the control group of animals. The simultaneous pyracetam and memantin introduction after hypoxia authentically reduces the level of secondary products of peroxide protein oxidation, lactatedehydrogenase activity and raises activity of Na^+ , K^+ -ATPase in comparison with the separated application of the drugs.

Key words: pyracetam, memantin, acute hypoxia.