

О. Г. Кметь, І. І. Заморський

**ВПЛИВ ПОЄДНАНОГО УВЕДЕННЯ ПІРАЦЕТАМУ ТА МЕМАНТИНУ
НА СТАН ПРООКСИДАНТНО-АНТИОКСИДАНТНОГО БАЛАНСУ В ГОЛОВНОМУ МОЗКУ
ПІСЛЯ ГОСТРОЇ ГІПОКСІЇ**

Кафедра фармакології (зав. – проф. І. І. Заморський)
Буковинського державного медичного університету

Резюме. На статевонезрілих самцях безпородних білих щурів вивчено вплив пірацетаму та мемантину при їх поєднаному введенні на прооксидантно-антиоксидантний баланс у головному мозку після моделювання гострої гіпобаричної гіпоксії. Встановлено, що гостра гіпоксія викликає вірогідне зростання вмісту малонового альдегіду (МА) на фоні порушення антиоксидантного захисту в порівнянні з контрольною

групою тварин. Поєднане введення пірацетаму та мемантину після гіпоксії вірогідно знижує вміст МА та підвищує активність каталази, а також глутатіонпероксидази в порівнянні з даними постгіпоксичних тварин, яким не вводили препарати.

Ключові слова: пірацетам, мемантин, гостра гіпоксія, прооксидантно-антиоксидантна рівновага, головний мозок.

Вступ. Порушення мозкового кровообігу та його наслідки у вигляді нейродегенеративних процесів трапляються досить часто. Водночас їх терапія, незважаючи на існування численних препаратів з групи нейрометаболічних церебропротекторів, залишається недостатньо ефективною. Для зменшення пошкодження нервових клітин після гострих порушень мозкового кровообігу використовують пірацетам. Водночас застосування пірацетаму при таких патологіях недостатнє. Встановлено, що NMDA–глутаматорецептори (рецептори, чутливі до N-метил-D-аспаргінової кислоти) на нейронах беруть участь у

розвитку гострих та хронічних пошкоджень нервової тканини. Тому привертають увагу як нейропротекторні засоби антагоністи NMDA-рецепторів, до яких належить мемантин. Крім того, пірацетам також здатний блокувати глутаматні рецептори.

Мета дослідження. Вивчити вплив поєднаного застосування пірацетаму та мемантину на стан прооксидантно-антиоксидантної рівноваги в окремих структурах головного мозку щурів (фронтальної кори, гіпокампа, блідої кулі та хвостатого ядра) за умов гострої гіпобаричної гіпоксії.

© О. Г. Кметь, І. І. Заморський

Матеріал і методи. Досліди проводили на ставеонезрілих середньостійких до гіпоксії самців безпородних білих щурів масою 65-75 г.

Гостру гіпоксичну гіпобаричну гіпоксію моделювали за раніше описаним методом [3]. Пірацетам ("Дарниця", Україна) та мемантин ("Акатинол-мемантин", "Мерц", Німеччина) вводили одноразово внутрішньочеревинно в дозах відповідно 200 мг/кг і 10 мг/кг одразу після дії гіпоксії.

Інтенсивність пероксидного окиснення ліпідів (ПОЛ) оцінювали за вмістом малонового альдегіду (МА) [1]. Стан антиоксидантного захисту (АОС) мозку оцінювали за активністю каталази [КФ 1.11.1.6] [4] і глутатіон-пероксидази [КФ 1.11.1.9] [2]. Отримані результати обробляли методами варіаційної статистики з використанням t-критерію Стьюдента.

Результати дослідження та їх обговорення.

Дані, що наведені в табл., свідчать про значну активацію процесів ПОЛ (підвищення вмісту МА) після дії гострої гіпоксії у всіх досліджуваних структурах головного мозку тварин. Так, у корі вміст МА збільшувався на 55% ($p < 0,001$); у гіпокампі — на 47% ($p < 0,001$); у хвостатому ядрі — на 39% ($p < 0,001$); у блідій кулі — на 35% ($p < 0,001$) у порівнянні з контрольною групою. Одночасно значно пригнічувався стан антиоксидантного захисту нейронів за показниками активності каталази, водночас знижувалась активність глутатіонпероксидази в корі, однак зростала в інших структурах. Таке зростання вмісту продуктів ПОЛ та порушення активності АОС узгоджується з даними літератури [3], що пов'язують із безпосереднім впливом гіпоксії на головний мозок тварин.

Таблиця

Показники вмісту малонового альдегіду та активності каталази і глутатіонпероксидази при поєднаному введенні пірацетаму (200 мг/кг) та мемантину (10 мг/кг) у корі головного мозку щурів за умов гострої гіпоксії ($M \pm m$, $n=7$)

Досліджувані структури	Малоновий альдегід (мкмоль на г тканини)			Каталаза (мкмоль пероксиду водню за хв на мг білка)			Глутатіонпероксидаза, (ммоль окисненого глутатіону за хв на мг білка)		
	Контроль	Гіпоксія	Пірацетам + мемантин + гіпоксія	Контроль	Гіпоксія	Пірацетам + мемантин + гіпоксія	Контроль	Гіпоксія	Пірацетам + мемантин + гіпоксія
Фронтальна кора	8,55 ±0,589	*19,03 ±0,762	*,**14,4 ±0,476	1,10 ±0,056	*0,25 ±0,022	*,**0,49 ±0,032	1,77 ±0,371	*0,72 ±0,120	*,**1,05 ±0,015
Гіпокамп	2,04 ±0,122	*3,85 ±0,137	*,**3,12 ±0,312	1,32 ±0,055	*0,75 ±0,025	*,**0,93 ±0,024	0,74 ±0,027	*1,76 ±0,104	*,**2,13 ±0,026
Бліда куля	3,47 ±0,108	*5,36 ±0,118	*,**4,33 ±0,180	0,77 ±0,045	*0,27 ±0,023	*,**0,37 ±0,008	0,77 ±0,025	*1,06 ±0,039	*,**1,20 ±0,021
Хвостате ядро	3,18 ±0,119	*5,20 ±0,097	*,**4,76 ±0,115	1,55 ±0,025	*1,02 ±0,041	*,**1,17 ±0,012	1,47 ±0,042	*2,18 ±0,042	*,**2,33 ±0,014

* Зміни вірогідно відрізняються від показників контролю ($p < 0,05$);

** зміни вірогідно відрізняються від показників у тварин, які знаходились у гіпоксії без попереднього введення препаратів ($p < 0,05$)

У групі тварин, яким після гіпоксії вводили одночасно пірацетам і мемантин, вміст МА вірогідно знижувався у всіх досліджуваних структурах головного мозку в середньому на 17% ($p < 0,05$) у порівнянні з даними постгіпоксичних тварин, яким препарати не вводили. Одночасно активність каталази вірогідно зростала при поєднаному введенні препаратів після моделювання гіпоксії: у корі — на 49% ($p < 0,05$); гіпокампі — 19% ($p < 0,05$); блідій кулі — 27% ($p < 0,05$); хвостатому ядрі — 13% ($p < 0,05$). Окрім того, вірогідно зростала активність ГП у досліджуваних групах тварин у середньому на 17% ($p < 0,05$). Отже, поєднане введення пірацетаму та мемантину після гіпоксії підвищує антиоксидантний захист головного мозку і виступає як нейропротекторний фактор.

Можливим механізмом коригувального впливу досліджених препаратів при їх лікувальному режимі введення, на наш погляд, може бути блокада NMDA-

глутаматних рецепторів, оскільки відомо, що окрім основної ролі нейромедіатора збудження, глутамат може проявляти нейротоксичні властивості. При гіперактивації глутаматергічної передачі відбувається інтенсивне входження іонів кальцію в клітину, чим стимулюються процеси утворення реактивних форм кисню. Внаслідок цього можливе пошкодження і загибель нейронів. Блокада глутаматних рецепторів за допомогою мемантину та пірацетаму ймовірно запобігає цьому механізму.

Висновки

1. Гостра гіпоксія сприяє вірогідному зростанню вмісту малонового альдегіду, зниженню активності каталази в корі, гіпокампі, блідій кулі і хвостатому ядрі головного мозку лабораторних щурів.
2. Поєднане введення пірацетаму та мемантину одразу після моделювання гострої гіпобаричної гіпоксії вірогідно знижує вміст малонового альдегіду,

підвищує активність каталази та глутатіонпероксидази у всіх досліджуваних структурах головного мозку піддослідних тварин.

Література.

1. Владимирюв Ю. А., Арчаков А. И. Перекисное окисление липидов в биологических мембранах. – М.: Наука, 1972. – 252 с.
2. Геруш І. В., Мешишен І. Ф. Стан глутатіонової системи крові за умов експериментального виразкового ураження гастродуоденальної зони та дії настоянки ехінацеї пурпурової // Вісн. проблем. біол. та мед. – 1998. – №7. – С.10–15.
3. Кметь О. Г., Заморський І. І. Коригуючий вплив пірацетаму та мемантину на функціональний стан центральної нервової системи за умов гострої гіпоксії // Ліки. - 2004. – №3 – 4. – С. 19-23.
4. Королюк М. А., Іванова Л. І., Майорова І. Г. Метод определения активности каталазы // Лаб. дело. – 1988. - №1. – С. 16–19.

THE INFLUENCE OF COMBINED INTRODUCTION OF PYRACETAM AND MEMANTIN ON THE STATE OF PROOXIDANT-ANTIOXIDANT BALANCE IN THE BRAIN AFTER ACUTE HYPOXIA

O.G. Kmet', I.I. Zamors'kyi

Abstract. The effect of Piracetam and Memantin has been studied after their combined introduction on the prooxidant and antioxidant balance in the brain following simulating acute hypobaric hypoxia in pubertal albino male inbred rats. It has been established that acute hypoxia causes a significant increase of malonic aldehyde (MA) against a background of disturbed antioxidant defense compared with the control group of animals. A combined administration of Piracetam and Memantin after hypoxia reliably diminishes the MA content and elevates the catalase activity, as well as that of glutathionperoxidase, in comparison with the findings of posthypoxic animals that were not introduced the drugs.

Key words: piracetam, Memantin, acute hypoxia.

Bukovinian State Medical University (Chernivtsi)