

УДК 616.831-005-085.22

DOI: 10.15587/2313-8416.2015.51994

ФАРМАКОЛОГІЧНА МОДИФІКАЦІЯ ГАМК-ЕРГІЧНОЇ СИСТЕМИ ЯК ПЕРСПЕКТИВНИЙ ВАРІАНТ ЦЕРЕБРОПРОТЕКЦІЇ В УМОВАХ ГОСТРОЇ ІШЕМІЇ ГОЛОВНОГО МОЗКУ

© О. В. Тихоновський

Досліджено вплив деяких похідних гамма-аміномасляної кислоти на патобіохімічні зміни в центральній нервовій системі які виникають в умовах експериментально відтвореного гострого ішемічного пошкодження тканин головного мозку. Виявлена непряма церебропротективна активність похідних ГАМК різної ступені вираженості, яка проявляється нормалізацією біохімічних показників та зниженню активності перекисного окислення ліпідів, що дає підстави вважати похідні ГАМК перспективними церебропротекторами

Ключові слова: похідні гамма-аміномасляної кислоти, гостра ішемія мозку, церебропротекція

The aim is to study the possible impact of some derivatives of gamma-aminobutyric acid (GABA), piracetam, picamilon and Krebs cycle intermediates - succinate (as sodium salt) on the pathobiochemical changes in the central nervous system, that occur under experimental playing of acute ischemic tissue damage of the cerebrum.

Research methods: The study was conducted in 96 rats Wistar, who were on a standardized vivarium diet. Cerebral ischemia was caused by bond of the unilateral common carotid artery. All drugs were administered intraperitoneally once daily for 4 days after modeling of an acute cerebral ischemia after which animals were withdrawn from experiment. In the brain tissues concentrations of pyruvic, izocitric, dairy and apple acids were determined. The activity of antioxidant enzymes: catalase and superoxide dysmutaza. In addition, the brain tissues the contents of lipid peroxidation products were evaluated – diene conjugates and malonic dialdehyde. Level of brain energy production was judged by the content of the adenylic nucleotide and also phosphocreatine. The degree of destruction of the brain cells was assessed by activity of the enzyme lactate dehydrogenase in the blood and brain fraction of the creatine phosphokinase.

Research results: As a result of studies, on the 4th day of ischemia a significant carbohydrate metabolism is detected, which is reflected in the sharp strengthening of anaerobic glycolysis and reduced activity of the Krebs cycle reactions, as evidenced by a significant increase in quantity of lactate and decrease in quantity of malate, isocitrate and pyruvate.

A sharp strengthening of anaerobic glycolysis results in the accumulation of oxidized products and intermediates especially the latter product – lactic acid. Metabolic acidosis develops against the background of energy failure, which leads to activation of lipid peroxidation reactions. Courses appointment of the cyclic derivatives of GABA piracetam, especially Picamilon, resulted in significantly greater improvement in metabolic parameters compared with sodium succinate may to some extent explained by the higher bioavailability of these agents cells. The impact of these drugs on the nodal points of disturbed metabolism was almost equal and different in antioxidant activity. As to normalization of lipid peroxidation reactions Picamilon was most active.

Conclusions: Thus, as a result of the research the following conclusions may be done.

1. Bilateral bond of the common carotid artery, accompanied by severe biochemical changes in the brain tissues, that is largely similar to clinical manifestations of acute ischemic stroke.
2. Course appointment of GABA derivatives in the acute period of ischemic lesions of the tissues in various degrees improves metabolic status of the ischemic brain and detect different degrees of manifestation of cerebral protective action.
3. The activity of various GABA derivatives in respect to the different links of pathogenesis of ischemic stroke is not the same, that leads to insufficient sustainable improvement of impaired metabolism when used alone, in the long run may be justification for finding effective combinations of cerebral protective means with different mechanism of action.
4. Among the studied drugs, the most active and balanced action was presented by Picamilon drug

Keywords: derivatives of gamma-aminobutyric acid, acute cerebral ischemia, cerebral protection

1. Вступ

Серед завдань сучасної медицини однією з найбільш актуальних є проблема профілактики, діагностики, лікування та реабілітації хворих з гострим порушенням мозкового кровообігу. За даними ВОЗ цей

вид патології, як причина смерті займає третє місце у багатьох країнах світу після захворювань серця та злоякісних пухлин [1–3].

Зрозуміло, що основними напрямками терапії ішемічного стану головного мозку мають бути понов-

лення порушеного кровообігу та зменшення функціональної активності нервової системи з тим, щоб зменшити потреби тканин мозку в кисні. Останнім часом для реалізації цих задач використовується досить широкий арсенал високоефективних засобів [3, 4]. Разом з тим набір засобів церебропротекції ішемічних здвигів надзвичайно обмежений, в той же час успіх в лікуванні ішемічної патології багато в чому визначається розширенням арсеналу таких засобів та удосконалення методів їх використання [5, 6].

2. Обґрунтування дослідження

На даний момент прийнято виділяти дві групи церебропротекторних препаратів – прямі і непрямі церебропротектори.

Відповідно до цієї класифікації прямі церебропротектори безпосередньо захищають нейрони. Ці препарати блокують основні фактори пошкодження клітин, які обумовлені розвитком ішемії в цій зоні, в результаті якої спостерігається збільшення концентрації продуктів перекисного окислення ліпідів (ПОЛ) і вільних радикалів, іонів Ca^{2+} , ацидоз. Прямими антиоксидантними властивостями володіють вітаміни: аскорбінова кислота, α -токоферол, вітамін А, флаваноїди (рутин, кверцетин), гамма-аміномасляна кислота (ГАМК); ферменти антиоксидантної системи організму – супероксиддисмутаза (СОД); неферментні антиоксиданти – емоксипін, мексидол і гістохром; блокатори кальцієвих каналів – бетаксол, ніфедипін; нейропептиди – ретіналін, кортексин; антигіпоксанти – цитохром с. Крім того, в даний час ведеться пошук препаратів, які могли б безпосередньо усувати фактори, що сприяють активації апоптозу. Дія цих препаратів спрямована на зниження несприятливого впливу глутамата та інших субстратів на аксони гангліонарних нейронів [5, 7, 8].

Непряма церебропротекторна дія передбачає вплив препаратів на різні фактори, що збільшують ризик пошкодження клітин (зниження перфузійного тиску, атеросклероз, зміна реологічних властивостей крові, ангіоспазм), а також підвищення стійкості організму до зниження перфузійного тиску кисню в тканинах. Подібним ефектом володіють препарати, що поліпшують мікроциркуляцію (теофіліну етилендіамін та нікотинат, вінпоцетин, пентоксифілін та ін.), реологічні властивості крові, знижують рівень холестерину в крові, ноотропні засоби [9, 10].

Найбільш перспективними у цьому плані є відносно нові групи засобів – ноотропи та енергопідтримуючі сполуки, котрі прискорюють процеси адаптації, беруть участь в регуляції метаболізму клітин, та розширюють у ньому вузькі ланки [10–12].

Для пірролідонних ноотропів і, зокрема, для пікамилону та пірацетаму характерна низька токсичність і відсутність виражених побічних ефектів навіть у субтоксичних дозах. Механізми реалізації ефектів близький до природнього і відображають їх нейрометаболічну дію. Так, електрофізіологічні механізми дії виражаються в полегшенні проходження інформації між структурами головного мозку, поси-

ленні синаптичної передачі, посиленні абсолютної і відносної потужності спектра електроцефалографії (ЕЕГ) кори і підкіркових структур, зокрема гіпокампу.

Механізм нейрохімічних ефектів пірролідонних ноотропів визначається стимуляцією метаболічних, біоенергетичних і пластичних процесів в головному мозку, корекції порушення процесу навчання і пам'яті, викликаних екстремальними впливами (гіпоксія, електрошок, ішемія, дія хімічних речовин, порушення сну), підвищення стійкості мозку до шкідливих впливів (гіпоксія, підвищення або зниження температури), покращенні специфічних гемореологічних показників і нормалізації мозкового кровообігу [9, 11, 13]. Це пов'язано зі здатністю даних речовин впливати на енергетичні процеси мозку – підсилювати синтез макроергічних фосфатів, білків, нуклеїнових кислот, утилізацію глюкози, синтез АТФ і дихання в мітохондріях [14, 15]. Ноотропи є кращими препаратами, які коригують процеси навчання і пам'яті при екстремальних впливах в тому числі. посиленням синтезу білків і фосфоліпідів, підвищенням швидкості обороту інформаційних молекул. Поки відсутні докази існування власних рецепторів для пірролідонних ноотропів [16], і показано, що вони не володіють високою афінністю до більшості відомих рецепторів. Разом з тим пірролідонні ноотропи впливають на основні синаптичні системи – холинергічну, адренергічну, дофамінергічну, ГАМКергічну і глутаматергічну, причому в тому напрямку, в якому ці системи мають відношення до пам'яті і адаптації організму до екстремальних впливів [17].

3. Мета роботи

Метою роботи є вивчення можливості впливу деяких похідних гамма-аміномасляної кислоти (ГАМК): пірацетаму, пікамилону, а також інтермедіата циклу Кребса – сукціната (у вигляді натрієвої солі) на патобіохімічні зміни в центральній нервовій системі які виникають в умовах експериментально відтвореного гострого ішемічного пошкодження тканин головного мозку.

4. Матеріали та методи дослідження

Дослідження проведено на 96 щурах лінії Вістар, які знаходились на стандартизованому раціоні віварію. Ішемію головного мозку викликали однобічною перев'язкою загальної сонної артерії. Інтактна група налічувала 16 тварин, контрольна група (з перев'язкою загальної сонної артерії) та групи тварин яким вводилися досліджувані препарати складалися з 20 тварин кожна

Препарати вводилися: пірацетам і пікамилон в дозі 250 мг/кг маси тіла тварини, сукцінат натрію в дозі 100 мг/кг. Усі лікарські засоби вводилися внутрішньочеревно один раз на добу протягом 4-х діб після моделювання гострої ішемії головного мозку, після чого тварини виводились із експерименту. Проводили декапітацію тварин під тіопенталовим наркозом (40 мг/кг), швидко

Таблиця 1

Вплив досліджуваних препаратів на вуглеводний обмін в головному мозку тварин

	Лактат мкмоль/г	Піруват мкмоль/г	Малат мкмоль/г	Ізоцитрат мкмоль/г
Контроль	4,89±0.34	0.16±0.01	0.40±0.04	0.81±0.01
4-та доба після перер'язки ЗСА	8.24±0.19*	0.08±0.005*	0.21±0.05*	0.43±0.07
4-та доба після перер'язки ЗСА + сукцинатNa	6.49±0.20°	0.15±0.03°	0.29±0.03°	0.64±0.06°
4-та доба після перер'язки ЗСА + пірацетам	8.93±0.28	0.14±0.005°	0.38±0.06°	0.79±0.12°
4-та доба після перер'язки ЗСА + пікамилон	8.80±0.21°	0.14±0.005°	0.36±0.05°	0.74±0.06

Примітки: * – $p < 0,05$ відносно контролю; ° – $p < 0,05$ відносно тварин які не отримували лікування

Таблиця 2

Вплив досліджуваних препаратів на енергетичний обмін в головному мозку тварин

	АТФ мкмоль/г	АДФ мкмоль/г	АМФ мкмоль/г	КФ мкмоль/г
Контроль	2,03±0,04	0,58±0,07	0,130±0,005	3,32±0,41
4-та доба після перер'язки ЗСА	1,22±0,02*	0,51±0,04*	0,180±0,06*	1,51±0,10*
4-та доба після перер'язки ЗСА + сукцинат Na	1,79±0,08°	0,70±0,06°	0,162±0,01°	3,42±0,12°
4-та доба після перер'язки ЗСА + пірацетам	1,84±0,10°	0,54±0,02°	0,134±0,005°	3,08±0,12°
4-та доба після перер'язки ЗСА + пікамилон	1,80±0,08°	0,59±0,08°	0,140±0,04°	3,10±0,08°

Примітки: * – $p < 0,05$ відносно контролю; ° – $p < 0,05$ відносно тварин які не отримували лікування

вилучали обидві півкулі головного мозку. Після гомогенізації в скляному гомогенізаторі на холоді в сольовому ізотонічному середовищі (0,15 М КСl) в співвідношенні тканина – сольовий розчин 1:40 методом диференційного центрифугування (15000 g) виділялась цитозольна фракція. В гомогенаті тканини мозку досліджувались концентрації пірвіноградної (методом Цоха-Лампрехта) [18], ізолимонної (методом Зібберта) [18] молочної та яблочної кислот (методом Хохорста) [18], активність ферментів антиоксидантного захисту: супероксиддисмутази (спектрофотометрично методом Чеварі та співавторів) [18] та каталази (спектрофотометрично з молібдатом амонію) [18]. Крім того, в тканинах мозку оцінювали вміст продуктів перекисного окислення ліпідів – дієнових кон'югатів (спектрофотометрично) [18] та малонового діальдегіду (методом Л. І. Андреевої та співавторів) [18].

Про стан енергопродукції мозку судили по вмісту в ньому аденилових нуклеотидів (методом тонкошарової хроматографії). Для цього тканевий екстракт наносили на стартову лінію пластини та хроматографували в системі діоксан – ізопропанол – вода – аміак (4:2:4:1). АТФ, АДФ, АМФ ідентифікували в ультрафіолеті в хроматослої УФС – 365 а також креатин фосфату (спектрофотометрично методом Eggleton) [18]. Ступінь руйнувань клітин головного мозку оцінювали по активності в крові ферментів лактатдегідрогенази (набір Cormaу (Польща, LDH-30LQ) на біохімічному аналізаторі «Prestig») та мозкової фракції креатинфосфокінази (спектрофотометрично методом Варбурга після розділу на сефадексі) [18].

5. Результати дослідження

В результаті проведених досліджень з різноманітних проявів експериментальної ішемії головного мозку можна виділити декілька вузлових моментів, тісно пов'язаних між собою. Так, на 4-ту добу ішемії виявляється значне порушення вуглеводного обміну, яке виражається в значній активації анаеробного гліколізу та зниженні активності реакцій циклу Кребса, що підтверджується значним зростанням кількості лактату, та зниженням кількості малата, ізоцитрата та пірувата (табл. 1).

Проте, цілком очевидно, що навіть в період максимальної напруги анаеробний гліколіз не в змозі забезпечити тканини мозку Достатньою кількістю енергії. Це підтверджується значним зниженням концентрації макроергів в тканині мозку (табл. 2).

Крім того різке посилення анаеробного гліколізу призводить до накопичення проміжних недоокислених продуктів і особливо останнього продукту – молочної кислоти. Розвивається метаболічний ацидоз на фоні енергодефіциту, що призводить до активації реакцій ПОЛ та виражається в значному підвищенні продуктів цих реакцій в тканині головного мозку: початкового – ДК та кінцевого – МДА і, водночас, зниженню активності ферментів антиоксидантного захисту СОД та каталази (табл. 3).

Оскільки токсична дія на клітини самих процесів ПОЛ, а також продуктів цих реакцій надзвичайно велика, то запуску і навіть тимчасового протікання їх в головному мозку достатньо для пошкодження мембран та руйнування самих нейронів [19, 20].

Саме масовим руйнуванням клітин головного мозку пояснюється значне підвищення активності в крові ферментів ЛДГ та ВВ-КФК (табл. 4).

Таблиця 3

Вплив досліджуваних препаратів на вміст продуктів ПОЛ та активність ферментів перекисного захисту в головному мозку тварин.

	МДА мкмоль/г	ДК мкмоль/г	СОД У.О/мг білка/хв.	Каталаза Мкат/мг білка/хв.
Контроль	0,20±0,02	0,17±0,01	188,0±11,4	11,4±0,2
4-та доба після перев`язки ЗСА	0,57±0,04*	0,56±0,04*	75,2±9,2*	5,8±0,4*
4-та доба після перев`язки ЗСА+ сукцінатNa	0,38±0,03°	0,41±0,04°	102,4±10,0°	6,0±0,3°
4-та доба після перев`язки ЗСА + пірацетам	0,38±0,04°	0,30±0,02	160,2±8,8°	7,4±0,2°
4-та доба після перев`язки ЗСА + пікамилон	0,32±0,04°	0,30±0,03°	184,2±11,0°	9,4±0,2°

Примітки: * – $p < 0,05$ відносно контролю; ° – $p < 0,05$ відносно тварин які не отримували лікування

Таблиця 4

Вплив досліджуваних препаратів на активність маркерних ферментів в плазмі крові в експериментальних тварин

	ВВ-КФК мкмоль/л	ЛДГ мкмоль/л
Контроль	0,46±0,03	1,83±0,52
4-та доба після перев`язки ЗСА	1,02±0,05*	3,98±0,22*
4-та доба після перев`язки ЗСА +сукцінатNa	0,82±0,04°	2,17±0,25°
4-та доба після перев`язки ЗСА + пірацетам	0,74±0,03°	2,06±0,20°
4-та доба після перев`язки ЗСА + пікамилон	0,56±0,04°	1,90±0,40°

Примітки: * – $p < 0,05$ відносно контролю; ° – $p < 0,05$ відносно тварин які не отримували лікування

6. Обговорення результатів дослідження

Таким чином введення сукцінату натрію супроводжувалось вираженим позитивним ефектом на енергетичний та вуглеводний обмін, що проявлялось підвищенням концентрації аденилових нуклеотидів і креатин фосфату в тканинах головного мозку (табл. 2).

На нашу думку це пояснюється активацією реакцій циклу Кребса, а також безпосереднім входженням сукціната, як субстрата окислення, в дихальну низку мітохондрій на ФАД-залежному участку з утворенням додаткової кількості АТФ. Слід зазначити, що під впливом сукціната натрію дещо підвищується активність аеробного гліколізу на фоні зниження кількості лактату та підвищення концентрації пірувату (табл. 1). Зменшуються ознаки метаболічного ацидозу, знижується активність реакцій ПОЛ. Цікаво, що зменшуючи концентрацію в тканині мозку продуктів ПОЛ – МДА на 95 % та ДК на 83 %, сукцінат натрію практично не впливає на активність ферментів антиоксидантного захисту (табл. 3).

Це дає можливість припустити, по-перше, наявність у препарата прямих антиоксидантних властивостей, а, по друге, відсутність прямого активуючого впливу на ферменти антиоксидантного захисту, котрий, вочевидь притаманний іншим похідним ГАМК.

Курсове призначенні циклічних похідних ГАМК пірацетама, а особливо пікамилону призводило до значно більшого покращення метаболічних показників в порівнянні з сукцінатом натрію, можливо, в певній мірі пояснюється більш високою біодоступністю цих препаратів клітинам. Вплив цих препаратів на вузлові моменти порушеного метаболізму виявився практично рівноцінним і відрізнявся антиоксидантною активністю (табл. 1–3). Щодо нормалізації реакцій ПОЛ найбільш активним виявився пікамилон. При курсовому призначенні пікамилону активність СОД та каталази значно підвищувалась і практично наближалась до норми. Якщо взяти до уваги практично однакову енергозабезпеченість клітин при використанні як пірацетама так і пікамилону це може свідчити про прямий активуючий вплив останнього на ферменти антиоксидантного захисту.

Потужна інгібіція процесів ПОЛ під впливом пікамилону разом зі значною нормалізацією енергетичного обміну призводить до підвищення життєздатності клітин головного мозку, що підтверджується вираженим зниженням активності ЛДГ на 114 %, а ВВ-КФК на 10 9 % (табл. 4).

7. Висновки

Таким чином, в результаті проведеного дослідження, можливо зробити наступні висновки.

1. Двостороння перев`язка загальної сонної артерії супроводжується вираженими біохімічними змінами у тканинах головного мозку, котрі в значній мірі аналогічні клінічним проявам ГПМК та дозволяють використовувати цю експериментальну модель для проведення фармакобіологічного аналізу.

2. Курсове призначення похідних ГАМК у гострому періоді ішемічного ураження тканин в різній ступені покращує метаболічний статус ішемізованого мозку та виявляє різної ступені вираженості церебропротекторну дію.

3. Активність різних похідних ГАМК по відношенню до різних ланок патогенезу ішемічного інсульту не однакова, що призводить до недостатньо збалансованого покращення показників порушеного метаболізму в разі використання монотерапії, що в перспективі може бути обґрунтованим пошуком ефективних комбінацій церебропротекторних засобів в різним механізмом дії.

4. З вивчених препаратів найбільш активну та збалансовану дію має препарат пікамилон.

Література

1. Башкин, І. М. Фармакологічна корекція обмінних процесів при ішемії головного мозку [Текст]: автореф. дис. ...

д-ра мед. наук / І. М. Башкін. – Експериментально-клінічне дослідження. – К., 1994. – 48 с.

2. Верещагин, Н. В. Инсулт. Принципы диагностики, лечения и профилактики [Текст] / Н. В. Верещагин, М. А. Пирадов, З. А. Сулина. – М., 2002. – 112 с.

3. Кадыков, А. С. Хронические прогрессирующие сосудистые заболевания головного мозга и деменция [Текст] / А. С. Кадыков, И. В. Шапаронова // *Consilium medicum*. – 2002. – Т. 4, № 2. – С. 71–76.

4. Бурчинский, С. Г. Ишемия головного мозга возможности комплексной фармакологической коррекции [Текст] / С. Г. Бурчинский // *Український Вісник Психоневрології*. – 2006. – Т. 14, Вип. 1. – С. 15–18.

5. Анисимова, А. В. Клинико-диагностические критерии и некоторые вопросы патогенеза ранних стадий хронической ишемии головного мозга [Текст] / А. В. Анисимова, В. М. Кузин, Т. И. Колесникова // *Журнал Невропатологічної Психіатрії*. – 2003. – Вып. 8. – С. 64–75.

6. Bowler, J. V. Vascular-cognitive impairment [Text] / J. V. Bowler // *Stroke*. – 2004. – Vol. 35, Issue 2. – P. 386–388. doi: 10.1161/01.str.0000115301.12426.2b

7. Гусев, Е. И. Ишемия головного мозга [Текст] / Е. И. Гусев, В. И. Скворцова. – М.: Медицина, 2007. – 328 с.

8. Evans, T. L. Cognitive enhancers: new sight on the old problem [Text] / T. L. Evans // *Ann. Rev. Pharmacol. Pharmacother.* – 2012. – Vol. 5. – P. 34–50.

9. Косарев, В. В. Фармакотерапия дисциркуляторной энцефалопатии: в фокусе – ноотропы [Текст] / В. В. Косарев, С. А. Бабанов // *Медицинский Совет*. – 2012. – № 3. – С. 54–59.

10. Ellergast, J. P. Gamma-aminobutyric acid mediated neurophysiological effects in the central nervous system [Text] / J. P. Ellergast. – *Brain neurophysiology*. – Chicago: Illinois Univ. Press, 2000. – P. 497–530.

11. Воронина, Т. А. Ноотропные препараты, достижения и перспективы [Текст] / Т. А. Воронина, С. Б. Середенин // *Экспериментальная Клиническая Фармакология*. – 1998. – № 4. – С. 3–9.

12. Лисенко, Г. І. Хронічна цереброваскулярна патологія в загальнолікарській практиці [Текст] / Г. І. Лисенко, О. Б. Ященко, Л. В. Хімїон // *Сімейна Мед.* – 2008. – № 1. – С. 102–105.

13. Мищенко, Т. С. Новые мишени терапевтического воздействия у пациентов с хронической ишемией головного мозга [Текст] / Т. С. Мищенко, И. В. Здесенко, А. В. Липская // *Міжнародний Неврологічний Журнал*. – 2011. – № 2. – С. 7–17.

14. Nagaraja, D. Randomized study of the dopamine receptor agonist priribedil in the treatment of mild cognitive impairment [Text] / D. Nagaraja, S. Jayashree // *American Journal of Psychiatry*. – 2001. – Vol. 158, Issue 9. – P. 1517–1519. doi: 10.1176/appi.ajp.158.9.1517

15. Морозова, О. Г. Ноотропы в комплексной терапии хронической церебральной ишемии [Текст] / О. Г. Морозова // *Міжнародний Неврологічний Журнал*. – 2013. – № 5. – С. 143–148.

16. Сулина, З. А. Оксидантный стресс и основные направления нейропротекции при нарушениях мозгового кровообращения [Текст] / З. А. Сулина, М. Ю. Максимова, Т. Н. Федорова // *Неврол. Журн.* – 2007. – № 4. – С. 24–28.

17. Denderfield, A. P. GABA mediated vasoconstriction and vasodilatation in physiological and pathological conditions

[Text] / A. P. Denderfield, K. Lewis, T. Y. Ho. – *Neurotransmitters and Neuropeptides Regulation of Cardiovascular System*. – Los Angeles: UCP Press, 2009. – P. 189–213.

18. Чекман, И. С. Доклиническое изучение специфической активности потенциальных нейропротективных препаратов [Текст] / И. С. Чекман, Ю. И. Губский, И. Ф. Беленичев, С. В. Павлов. – К.: ДФЦ МОЗ Украины, 2010. – 81 с.

19. Павлов, С. В. Вплив тіольних антиоксидантів на вміст стрес-білка HSP 70 у гіпокампі монгольських щіщанок з гострою ішемією головного мозку [Текст] / С. В. Павлов // *Фармакологія та лікарська токсикологія*. – 2012. – № 1 (26). – С. 15–18.

20. Колесник, Ю. М. Сигнальная роль активных форм кислорода в регуляции физиологических функций [Текст] / Ю. М. Колесник, И. Ф. Беленичев, О. В. Ганчева // *Патология*. – 2005. – Т. 2, № 1. – С. 4–10.

References

1. Bashkyn, I. M. (1994). *Farmakologichna korekcija obminnyh procesiv pry ishemii' golovnoho mozku. Eksperymental'no-klinichne doslidzhennja*. Kyiv, 48.

2. Vereshhagin, N. V., Piradov, M. A., Suslina, Z. A. (2012). *Insul't. Principy diagnostiki, lechenija i profilaktiki*. Moscow, 112.

3. Kadykov, A. S., Shahparonova, I. V. (2002). *Hronicheskie progressirujushhie sosudistye zabolovanija golovnoho mozga i demencija*. *Consilium medicum*, 4 (2), 71–76.

4. Burchinskij, S. G. (2006). *Ishemija golovnoho mezga vozmozhnosti kompleksnoj farmakologicheskoi korekcii*. *Ukrainskij Visnyk Psihonevrologii*, 14 (1), 15–18.

5. Anisimova, A. V., Kuzin, V. M., Kolesnikova, T. I. (2003). *Kliniko-diagnosticheskie kriterii i nekotorye voprosy patogeneza rannihstadij hronicheskoi ishemii golovnoho mezga*. *Zhurnal Nevropatologicheskoi Psihiatrii*, 8, 64–75.

6. Bowler, J. V. (2004). *Vascular-cognitive impairment*. *Stroke*, 35 (2), 386–388. doi: 10.1161/01.str.0000115301.12426.2b

7. Gusev, E. I., Skvorcova, V. I. (2007). *Ishemija golovnoho mozga*. Moscow: Medicina, 328.

8. Evans, T. L. (2012). *Cognitive enhancers: new sight on the old problem*. *Ann. Rev. Pharmacol. Pharmacother*, 5, 34–50.

9. Kosarev, V. V., Babanov, S. A. (2012). *Farmakoterapija discirkuljatornoj jencefalopatii: v fokuse – nootropy*. *Meditcinskij Sovet*, 3, 54–59.

10. Ellergast, J. P. (2000). *Gamma-aminobutyric acid mediated neurophysiological effects in the central nervous system*. *Brain neurophysiology*. Chicago: Illinois Univ. Press, 497–530.

11. Voronina, T. A., Seredenin, S. B. (1998). *Nootropnye preparaty, dostizhenija i perspektivy*. *Jeksperymental'naya Klinicheskaya Farmakologiya*, 4, 3–9.

12. Lysenko, G. I., Jashhenko, O. B., Himion, L. V. (2008). *Hronichna cerebrovaskuljarna patologija v zagal'no-lifikars'kij praktyci*. *Simejna Med.*, 1, 102–105.

13. Mishhenko, T. S., Zdesenko, I. V., Lipskaja, A. V. (2011). *Novye misheni terapevticheskogo vozdejstvija u pacien-tov s hronicheskoi ishemiej golovnoho mezga*. *Mizhnarodnoi Nevrologichnii Zhurnal*, 2, 7–17.

14. Nagaraja, D., Jayashree, S. (2001). *Randomized study of the dopamine receptor agonist priribedil in the treatment of mild cognitive impairment*. *American Journal of Psychiatry*, 158 (9), 1517–1519. doi: 10.1176/appi.ajp.158.9.1517

15. Morozova, O. G. (2013). Nootropy v kompleksnoj terapii hronicheskoy cerebral'noj ishemii. Mizhnarodnoi Nevrologichnij Zhurnal, 5, 143–148.

16. Suslina, Z. A., Maksimova, M. Ju., Fedorova, T. N. (2007). Oksidantnyj stress i osnovne napravlenija nejroprotekcii pri narushenijah mozgovogo krovoobrashhenija. Nevrologichnij Zhurnal, 4, 24–28.

17. Denderfield, A. P., Lewis, K., Ho, T. Y. (2009). GABA mediated vasoconstriction and vasodilatation in physiological and pathological conditions. Neurotransmitters and Neuropeptides in Regulation of Cardiovascular System. Los Angeles: UCP Press, 189–213.

18. Chekman, I. S., Gubskij, Ju. I., Belenichev, I. F., Pavlov, S. V. (2010). Doklinicheskoe izuchenie specificheskoy aktivnosti potencial'nyh nejroprotektivnyh preparatov. Kyiv: DFC MOZ Ukrainy, 81.

19. Pavlov, S. V. (2012). Vplyv tiol'nyh antyoksidantiv na vmist stres-bilka HSP 70 u gipokampi mongol's'kyh pishhanok z gostroju ishemijeju golovnoho mozku. Farmakologija ta likars'ka toksykologija, 1 (26), 15–18.

20. Kolesnik, Ju. M., Belenichev, I. F., Gancheva, O. V. (2005). Signal'naja rol' aktivnyh form kisloroda v reguljacii fiziologicheskijh funkcij. Patologija, 2 (1), 4–10.

*Рекомендовано до публікації д-р біол. наук, професор Бленічев І. Ф.
Дата надходження рукопису 23.09.2015*

Тихоновський Олександр Володимирович, кандидат медичних наук, доцент, кафедра фармакології та медичної рецептури, Запорізький державний медичний університет, пр. Маяковського, 26, м. Запоріжжя, Україна, 69035

E-mail: tihonovskiy1607@mail.ru

УДК: [616.98:578.828:578.871]-036.12-088-085.244-085.27/281

DOI: 10.15587/2313-8416.2015.51664

КОРЕКЦІЯ МЕТАБОЛІЧНИХ ПОРУШЕНЬ У ХВОРИХ НА КО-ІНФЕКЦІЮ ВІЛ/ХГС

© В. М. Козько, К. В. Юрко, Г. О. Соломенник

Досліджено ефективність фосфогліву щодо корекції метаболічних порушень у хворих на ко-інфекцію вірусу імунodefіциту людини (ВІЛ)/хронічного гепатиту С (ХГС). Встановлено, що фосфоглів має високу ефективність і сприяє достовірній позитивній динаміці показників цитокінового, мінерального, ліпідного та вуглеводного видів обміну у хворих на ко-інфекцію ВІЛ/ХГС. Доведено достовірно більш значну ефективність фосфогліву у порівнянні з симвастатином щодо показників цитокінового, мінерального та вуглеводного обміну у хворих на ко-інфекцію ВІЛ/ХГС

Ключові слова: ко-інфекція ВІЛ/ХГС, метаболічні порушення, цитокіни, ліпідний обмін, корекція, ефективність, фосфоглів

There was studied an effectiveness of phosphogliv in correction of metabolic disorders in patients co-infected with HIV/HCV.

Methods: *There were examined 40 patients co-infected with HIV/HCV separated into two groups. 1 group included 22 patients co-infected with HIV/HCV who received phosphogliv, 2 capsules 3 times a day during 6 month. The second group included 18 patients who received simvastatin, 10mg/kg/day during 6 month.*

Results: *Phosphogliv therapy leads to reliable decrease of IL-8, IL-10, IL-1 β , IL-6, TNF- α and increase of IL-2. In patients of the 1 group it were registered the reliable decrease of potassium and also increase of sodium, calcium, magnesium, zinc, copper and iron after treatment. Under an influence of phosphogliv it was observed reliable decrease of the level of insulin resistance, glycated hemoglobin, insulin, glucose and uric acid.*

Phosphogliv favors reliably more intense influence on cytokine ($p < 0,05$), mineral ($p < 0,001$) and carbohydrate metabolism ($p < 0,05$) compared to simvastatin. Both preparations favor an intense positive dynamics of the lipid spectrum parameters but in patients who received simvastatin it was registered the more significant increase of HDL and therapy with phosphogliv leads to reliably more significant decrease of LDL ($p < 0,05$) and VLDL ($p < 0,01$).

Conclusions: *Phosphogliv is very effective in correction of metabolic disorders in patients co-infected with HIV/HCV it favors the reliable positive dynamics of parameters of cytokine, mineral, lipid and carbohydrate types of metabolism. Phosphogliv has the more intense effect on cytokine, mineral and carbohydrate metabolism compared to simvastatin*

Keywords: *Co-infection HIV/HCV, metabolic disorders, cytokines, lipid metabolism, correction, efficiency, phosphogliv*