

46. Біосенсорне дослідження антихолінестеразної дії алкалоїду галантамін

Тетяна Сорока, Андрій Курбатов

Національний університет харчових технологій

Олена Зінченко

Інститут молекулярної біології і генетики НАН України

Вступ: Україна за віковим складом населення є однією з найбільш «старих» країн не тільки СНД, але й Східної Європи в цілому. Частка осіб пенсійного віку в Україні складає 23-25% всієї популяції, а згідно з прогнозами демографів, до 2025 цей показник перевищить 30%. Недавні епідеміологічні дослідження свідчать про досить широке поширення деменції серед дорослого населення. Хвороба Альцгеймера належить до первинно-дегенеративних деменцій і характеризується прогресуючим зниженням когнітивних функцій, в першу чергу пам'яті, а також розвитком поведінкових розладів. В даний час при деменції кращим методом профілактики цієї хвороби є використання зворотних інгібіторів холінестераз (донепезіла, ривастигміна й галантаміна) [1]. Інгібітори холінестераз в даний час є «золотим стандартом» лікування деменції альцгеймерівського типу в Європі та Північній Америці. Проте було показано, що лише 30-40% пацієнтів реагують на лікування інгібіторами ацетилхолінестерази. Клінічна і соціальна значимість даного явища заохочує до пошуку нових методів підвищення рівня чутливості до лікування інгібіторами холінестераз [2].

В той же час, відоме використання в якості нейрозахисного агента при нейродегенеративних захворюваннях, яким є хвороба Альцгеймера, L-карнітину – природного компоненту, основною функцією в організмі якого є внутрішньоклітинне

перенесення ацетильних груп через мітохондріальні мембрани. Відомо, що L-карнітин також має слабку антихолінергічну дію, але в той же час він є нетоксичною сполукою. Тому головною метою даних досліджень була оцінка можливого впливу L-карнітину на рівень інгібування галантаміном іммобілізованих холінергічних за допомогою біосенсорів.

Матеріали і методи: Під час виконання роботи були використані засоби виміральної техніки, допоміжні пристрої та реактиви: потенціометричний перетворювач на основі рН-чутливих польових транзисторів (рН-ПТ) та прилад для роботи з потенціометричними перетворювачами МЭС-5, виробництва співробітників Інституту фізики напівпровідників ім. В. Є. Лашкарьова; електрод порівняння ЭСр-10107 3,5 М, виробник «Измерительная техника ИТ»; комірка вимірвальна місткістю 1 см³; магнітна мішалка будь-якого типу.

Реактиви: галантамін (препарат Нівалін) фірми Sopharma (Болгарія); бутирилхолінергаза (БуХЕ) із сироватки крові коня (КФ 3.1.1.8), виробництва фірми “Sigma-Aldrich Chemie GmbH” (Німеччина), субстрат БуХЕ – бутирилхолінілхлорид (БУ) (“Sigma-Aldrich Chemie GmbH” (Німеччина)); ацетилхолінергаза (АцХЕ) із електричного вугра (КФ 3.1.1.7), виробництва фірми “Sigma-Aldrich Chemie GmbH” (Німеччина), субстрат АцХЕ – ацетилхолінілхлорид (АцХ) (“Sigma-Aldrich Chemie GmbH” (Німеччина)); L-карнітин гідрохлорид (“Sigma-Aldrich Chemie GmbH” (Німеччина)).

Для іммобілізації ферментів використовували – 25%-й водний розчин глутарового альдегіду виробництва фірми „Sigma-Aldrich Chemie GmbH” (Німеччина). Як робочий буфер використовували 5 мМ фосфатний розчин (КН₂РО₄-NaOH) виробництва фірми "Merck" (Німеччина).

Результати: В ході роботи розроблена методика проведення інгібіторного аналізу алкалоїда галантамін (препарат Нівалін) та галантаміна разом з L-карнітином за допомогою біосенсорів на основі рН-чутливих польових транзисторів та іммобілізованих ацетил- та бутирилхолінергаз. А саме: склад біоселективної мембрани, метод іммобілізації холінергаз на поверхні рН-ПТ, час інкубації біосенсора з інгібітором, концентрація субстратів для проведення інгібіторного аналізу. Продемонстрований вплив L-карнітину на рівень інгібування галантаміном іммобілізованих холінергаз. Показано, що одночасне додавання L-карнітину та галантаміну у комірку з іммобілізованими холінергазами спричиняє суттєве збільшення ступеню інгібування у порівнянні з додаванням тільки галантаміну. Розраховані константи інгібування іммобілізованих холінергаз галантаміном та галантамінів у присутності L-карнітину.

Наші дослідження демонструють синергізм дії L-карнітину зі зворотнім інгібітором холінергаз – галантаміном, що в свою чергу, можливо, зможе підсилити ефект лікування шляхом комбінації цих препаратів.

Висновки: Таким чином, об'єднання профілактики хвороби Альцгеймера алкалоїдом галантамін, з нетоксичними препаратами, як, наприклад, L-карнітин, можливо значною мірою зменшить токсичний вплив зворотніх інгібіторів на організм хворих та підсилить лікувальний ефект.

Література

1. L. Sevelova, G. Krejčova, J. Patocka Recent knowledge about galanthamine-reversible acetylcholinesterase inhibitor // Homeostasis. – 2001. – Vol. 41. – P. 155-157.
2. Фойгт Н.А. Тривалість життя в похилому віці: еволюція, сучасність, перспективи. – К.: 2002. – 298 с.