

Рекомендована д. біол. наук, проф. Л. С. Фірою  
УДК 616.12+612.273:615.33+591.434]-001.5

## ВПЛИВ ПОЄДНАНОГО ЗАСТОСУВАННЯ ПІРАЦЕТАМУ І КИСЛОТИ БУРШТИНОВОЇ НА ПОКАЗНИКИ ПРООКСИДАНТНО-ОКСИДАНТНОГО ГОМЕОСТАЗУ ТА АКТИВНІСТЬ МІТОХОНДРІАЛЬНИХ ФЕРМЕНТІВ У ЩУРІВ ЗА УМОВ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЇ ТКАНИННОЇ ГІПОКСІЇ

©Н. І. Коваль, І. М. Кліщ

Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського

**Резюме:** наведено результати вивчення впливу поєднаного застосування пірацетаму і кислоти бурштинової на показники прооксидантно-оксидантного гомеостазу та активність мітохондріальних ферментів у дослідних тварин. Досліджувану сполуку вводили в дозах 200 та 100 мг/кг внутрішньошлунково, як препарат порівняння використовували «Мексидол» в дозі 140 мг/кг. На моделі експериментальної тканинної гіпоксії встановлено, що дана комбінація має виражену антигіпоксичну дію.

**Ключові слова:** пірацетам, кислота бурштинова, тканинна гіпоксія.

**Вступ.** Гіпоксія є унікальним патологічним процесом, що супроводжує багато захворювань, пов'язаних з порушенням функції дихальної, серцево-судинної систем, а також транспортної системи крові і роботи ферментів [4, 6]. Погіршення стану навколишнього середовища, екстремальні умови, з якими пов'язана професійна діяльність багатьох спеціалістів (польоти, занурення, сходження та ін.), можуть бути причиною виникнення функціональних порушень, що супроводжуються гіпоксичними станами різного генезу [3, 5]. Тому вивчення механізмів стійкості до різних видів гіпоксії досі залишається актуальним питанням [8]. Оскільки одним із перспективних напрямків корекції тканинної гіпоксії і вільнорадикального окиснення є використання в терапії субстратних антигіпоксантів-антиоксидантів [9], метою даної роботи була оцінка антигіпоксичної дії композиції пірацетаму та кислоти бурштинової.

**Методи дослідження.** Експеримент виконано на 30 білих нелінійних щурах масою (200±20) г, яких утримували в стандартних умовах віварію. Хронічну тканинну гіпоксію (ХТГ) моделювали одноразовою внутрішньочеревною ін'єкцією натрію нітропрусиду в дозі 1,0 мг/кг протягом 4-х днів, на 5-й день – в дозі 25 мг/кг [1, 2]. Досліджувані речовини тварини отримували за допомогою зонда внутрішньошлунково 1 раз на добу, контрольна група тварин одержувала аналогічним чином воду дистильовану у відповідному об'ємі. Всіх експериментальних тварин було розподілено на 6 груп: I – інтактні тварини, II – щури з ХТГ без наступної корекції, III – тварини з ХТГ, яким вводили комбінацію пірацетаму та кислоти бурштинової за 1 годину до

застосування гіпоксанта, IV – тварини з ХТГ, яким вводили комбінацію пірацетаму та кислоти бурштинової через 1 год після застосування гіпоксанта, V – тварини з ХТГ, яким вводили референс-препарат – «Мексидол» за 1 год до застосування гіпоксанта, VI – тварини з ХТГ, яким вводили «Мексидол» через 1 год після застосування гіпоксанта. Пірацетам та кислоту бурштинову вводили в дозі 200 та 100 мг/кг, «Мексидол» – 140 мг/кг [7]. Тварин декапітували через 1 год після початку моделювання гіпоксії (II, III, V група тварин) і через 1 год після введення досліджуваних речовин (IV і VI група тварин). Для оцінки антигіпоксичної дії визначали вміст ТБК-активних продуктів (ТБП), гідропероксидів ліпідів (ГЛ), активність каталази (КТ), супероксиддисмутази (СОД), сукцинатдегідрогенази (СДГ), цитохромоксидази (ЦХО), глутатіонпероксидази (ГП), глутатіонредуктази (ГР), відновлений глутатіон (ВГ), церулоплазмін (ЦП).

Статистичну обробку цифрових даних проводили за методом варіаційної статистики з визначенням t – критерію Ст'юдента, різницю між показниками вважали вірогідною при  $P \leq 0,05$ .

**Результати й обговорення.** Встановлено, що при ХТГ на 5-ту добу експерименту, у дослідних тварин підвищувався вміст ТБП в 1,5 раза, ГЛ – в 7,2, знижувалась активність КТ в 1,3 раза, СОД – в 1,6, СДГ – в 2,1, ЦХО та ГП – в 1,6, ГР – в 1,7, ВГ – в 3, ЦП – в 1,2 раза відповідно (табл. 1).

Як видно з даних таблиць 2 та 3, поєднане застосування пірацетаму та кислоти бурштинової по-різному впливає на відновлення досліджуваних показників до аналогічних даних у тварин інтактної групи. Так, попереднє введення досліджуваної композиції сприяє зниженню ТБП

**Таблиця 1.** Показники прооксидантно-антиоксидантного гомеостазу та активності мітохондріальних ферментів в інтактній та контрольній групах

Показник	Група	
	I	II
ТБП мкмоль/л	11,17 ±0,13	16,64 ±0,16**
ГЛ ум.од./мл	3,59 ±0,02	9,78±0,17**
КТ мкат/л	0,671 ±0,01	0,534 ±0,02*
СОД ум.од./мг	0,354 ±0,02	0,227 ±0,01*
СДГ мкмоль/г	12,43 ±0,12	5,80 ±0,19**
ЦХО мкмоль/г	5,27 ±0,09	3,36 ±0,15**
ГП ммоль/(хв•кг)	0,737 ±0,01	0,464 ±0,01**
ГР ммоль/(хв•кг)	0,677 ±0,01	0,392 ±0,01**
ВГ мкмоль/г	3,98 ±0,27	1,31±0,11**
ЦП мг/л	31,27±0,08	25,33±0,44**

**Примітки:** \* – p<0,01, \*\* – p<0,001 відносно інтактних тварин.

на 48 % відносно контролю, проти 36 % під дією «Мексидолу» та ГЛ – на 40 % проти 13 %, збільшувалась активність КТ на 10 % проти 4 %, СОД – на 50 % проти 32 %, СДГ– на 80 % проти

38%, ЦХО – на 114% проти 85 %, ГП – на 44 % проти 34 %, ГР – на 59 % проти 28 %, ВГ – на 168 % проти 151 % та ЦП – на 54 % проти 36 % (табл. 2).

**Таблиця 2.** Вплив пірацетаму і кислоти бурштинової на показники прооксидантно-антиоксидантного гомеостазу та активність мітохондріальних ферментів за 1 годину до введення гіпоксанта (M±m)

Показник	Група		
	II	III	V
ТБП мкмоль/л	16,64 ±0,16	8,53 ±0,18 p <sup>1</sup> <0,001 p <sup>2</sup> <0,002	10,67 ±0,21 p <sup>1</sup> <0,001
ГЛ ум.од./мл	9,78±0,17	5,88 ±0,06 p <sup>1</sup> <0,001 p <sup>2</sup> <0,002	8,46 ±0,29 p <sup>1</sup> <0,02
КТ мкат/л	0,534 ±0,02	0,617 ±0,02 p <sup>1</sup> <0,05	0,589 ±0,01 p <sup>1</sup> <0,05
СОД ум.од./мг	0,227 ±0,01	0,340 ±0,01 p <sup>1</sup> <0,01	0,300 ±0,02 p <sup>1</sup> <0,05
СДГ мкмоль/г	5,80 ±0,19	10,45 ±0,15 p <sup>1</sup> <0,001 p <sup>2</sup> <0,002	7,98 ±0,25 p <sup>1</sup> <0,01
ЦХО мкмоль/г	3,36 ±0,15	7,19 ±0,13 p <sup>1</sup> <0,001 p <sup>2</sup> <0,02	6,23 ±0,11 p <sup>1</sup> <0,001
ГП ммоль/ (хв•кг)	0,464 ±0,01	0,669 ±0,01 p <sup>1</sup> <0,001 p <sup>2</sup> <0,05	0,621 ±0,01 p <sup>1</sup> <0,002
ГР ммоль/ (хв•кг)	0,392 ±0,01	0,624 ±0,02 p <sup>1</sup> <0,001 p <sup>2</sup> <0,01	0,502±0,01 p <sup>1</sup> <0,002
ВГ мкмоль/г	1,31 ±0,11	3,51 ±0,11 p <sup>1</sup> <0,001	3,29 ±0,05 p <sup>1</sup> <0,001
ЦП мг/л	25,33±0,40	38,97±1,26 p <sup>1</sup> <0,001 p <sup>2</sup> <0,05	34,40±0,76 p <sup>1</sup> <0,001

**Примітки:** p<sup>1</sup> – достовірність різниці відносно контролю; p<sup>2</sup> – достовірність різниці відносно групи тварин, яким вводили «Мексидол».

При введенні комбінації пірацетаму та кислоти бурштинової через 1 годину після введення гіпоксанта виявлено вірогідне зниження ТБП на 52 %, порівняно з контролем, проти 41% під дією «Мексидолу» та знижувався вміст ГЛ на 43 % проти 32 % (табл. 3). Також дана композиція підвищувала активність КТ на 20 % відносно контрольної групи тварин проти 13 % під дією «Мексидолу», СОД – на 72 % проти 43 %, СГД – на 117 % проти 54 %, ЦХО – на 134 % проти 96 %, ГП – на 66 % проти 34 %, ГР – на 85 % проти 49 %, ВГ – на 195 % проти 157 % та ЦП – на 80 % проти 49 % відповідно (табл. 3).

Таким чином, отримані результати дозволяють стверджувати, що комбінація пірацетаму та кислоти бурштинової достовірно відновлює досліджувані показники до аналогічних в інтактних тварин. Крім того, як свідчать дані таблиць 2 та 3, таке поєднання краще виражає антигіпоксичні властивості, якщо його застосовувати для корекції гіпоксичних станів.

**Висновки.** За результатами проведених досліджень можна констатувати, що в умовах тканинної гіпоксії поєднане застосування пірацетаму та кислоти бурштинової має виражену антигіпоксичну активність.

**Таблиця 3.** Вплив пірацетаму і кислоти бурштинової на показники прооксидантно-антиоксидантного гомеостазу та активність мітохондріальних ферментів через 1 годину після введення гіпоксанта (M±m)

Показник	Група		
	II	IV	VI
ТБП мкмоль/л	16,64 ±0,16	7,90±0,20 p <sup>1</sup> <0,001 p <sup>2</sup> <0,002	9,78 ±0,13 p <sup>1</sup> <0,001
ГЛ ум.од./мл	9,78±0,17	5,54±0,03 p <sup>1</sup> <0,001 p <sup>2</sup> <0,01	6,61 ±0,18 p <sup>1</sup> <0,001
КТ мкат/л	0,534 ±0,02	0,643 ±0,01 p <sup>1</sup> <0,01 p <sup>2</sup> <0,05	0,604 ±0,01
СОД ум.од./мг	0,227 ±0,01	0,391 ±0,01 p <sup>1</sup> <0,001 p <sup>2</sup> <0,02	0,325 ±0,01 p <sup>1</sup> <0,01
СДГ мкмоль/г	5,80 ±0,19	12,57 ±0,14 p <sup>1</sup> <0,001 p <sup>2</sup> <0,001	8,91 ±0,21 p <sup>1</sup> <0,001
ЦХО мкмоль/г	3,36 ±0,15	7,86 ±0,09 p <sup>1</sup> <0,001	6,59 ±0,14 p <sup>1</sup> <0,001
ГП ммоль/ (хв•кг)	0,464 ±0,01	0,771 ±0,01 p <sup>1</sup> <0,001 p <sup>2</sup> <0,01	0,620 ±0,03 p <sup>1</sup> <0,01
ГР ммоль/ (хв•кг)	0,392 ±0,01	0,725 ±0,01 p <sup>1</sup> <0,001 p <sup>2</sup> <0,001	0,585 ±0,01 p <sup>1</sup> <0,001
ВГ мкмоль/г	1,31 ±0,11	3,87 ±0,07 p <sup>1</sup> <0,001 p <sup>2</sup> <0,01	3,37 ±0,08 p <sup>1</sup> <0,001
ЦП мг/л	25,33±0,40	45,69±1,94 p <sup>1</sup> <0,001 p <sup>2</sup> <0,05	37,45±1,29 p <sup>1</sup> <0,001

**Примітки:** p<sup>1</sup> – достовірність різниці відносно контролю; p<sup>2</sup> – достовірність різниці відносно групи тварин, яким вводили «Мексидол».

### Література

1. Аксіненко С. Г. Корректирующее и адаптогенное влияние комплексных извлечений из растений Сибири в условиях развития стрессорной реакции : автореф. дис. на соискание науч. степени д. мед. наук : спец. 14.03.06 / С. Г. Аксіненко. – Томск, 2011. – 47 с.  
2. Антигіпоксическое и стресспротекторное действие экстракта альфредии поникшей / Р. Н. Мустафан, К. Л. Зеленская, И. В. Шилова [и др.] // Химия растительного сырья. – 2012. – № 1. – С. 211–214.

3. Вплив похідних 2 – оксоіндолін – 3 – глюксилової кислоти на фізичну витривалість тварин за умов гіпотермії / Р. В. Луценко, Т. О. Дев'яткіна, С. В. Колісник [та ін.] // Український журнал клінічної та лабораторної медицини. – 2008. – Т.3, № 3. – С. 89 – 92.  
4. Вплив мексидолу на прооксидантно-антиоксидантний гомеостаз та процеси окисного фосфорилування в мітохондріях міокарда щурів за умов гострої гіпоксії / М. М. Стешенко, О. О. Гончар, В. І. Носарь [та ін.] //

Фармакологія та лікарська токсикологія. – 2010. – № 4 (17). – С. 64–69.

5. Германова Э. Л. Нарушения энергетического обмена при гипоксии и их коррекция с помощью сукцинатсодержащего соединения проксипин : автореф. дис. на соискание науч. степени канд. биол. наук : спец. 14.03.16 / Э. Л. Германова. – Москва, 2008. – 18 с.

6. Кононенко Н. М. Дія іноракалу на стан периферійної крові щурів на моделі хронічної гемічної гіпоксії / Н. М. Кононенко, Д. В. Гаман, М. В. Рибалкін // Фармацевтичний часопис. – 2011. – № 1. – С. 66–69.

7. Крижна С. І. Пошук антигіпоксичних речовин серед похідних бурштинової кислоти : автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. мед. наук : спец. 14.03.05 / С. І. Крижна. – Київ, 2004. – 20 с.

8. Михеев В. В. Межполушарная асимметрия устойчивости к гипоксии самцов мышей линии SHR / В. В. Михеев, В. В. Марышева, П. Д. Шабанов // Асимметрия. – 2010. – Т. 4, № 1. – С. 3–11.

9. Моргунов С. С. Коррекция тканевой гипоксии и процессов свободнорадикального окисления при гастродуоденальных кровотечениях / С. С. Моргунов // Журнал им. Н. И. Пирогова «Хирургия». – 2011. – № 9. – С. 71–75.

## ВЛИЯНИЕ СОЧЕТАНИЯ ПИРАЦЕТАМА И КИСЛОТЫ ЯНТАРНОЙ НА ПОКАЗАТЕЛИ ПРООКСИДАНТНО-ОКСИДАНТНОГО ГОМЕОСТАЗА И АКТИВНОСТЬ МИТОХОНДРИАЛЬНЫХ ФЕРМЕНТОВ В КРЫС В УСЛОВИЯХ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ ТКАНЕВОЙ ГИПОКСИИ

Н. И. Коваль, И. Н. Клищ

*Тернопольский государственный медицинский университет имени И. Я. Горбачевского*

**Резюме:** приведены результаты изучения влияния применения комбинации пирацетама и кислоты янтарной на показатели прооксидантно-оксидантного гомеостаза и активность митохондриальных ферментов в экспериментальных животных. Исследуемое соединение вводили в дозах 200 и 100 мг/кг интражелудочно, как препарата сравнения использовали «Мексидол», в дозе 140 мг/кг. На модели экспериментальной тканевой гипоксии установлено, что данная комбинация имеет выраженное антигипоксическое действие.

**Ключевые слова:** пирацетам, янтарная кислота, тканевая гипоксия.

## INFLUENCE OF COMBINED APPLICATION OF PIRACETAM AND SUCCINIC ACID ON INDICATORS OF PROOXIDANT-OXIDATIVE HOMEOSTASIS AND MITOCHONDRIAL ENZYMES ACTIVITY IN RATS UNDER EXPERIMENTAL CYTOTOXIC HYPOXIA

N. I. Koval, I. M. Klishch

*SHEI "Ternopil State Medical University by I. Ya. Horbachevsky"*

**Summary:** results of studying the influence of combined use of piracetam and succinic acid on the indices of prooxidant-oxidant homeostasis and activity of mitochondrial enzymes in experimental animals. Investigated combination was administered in doses of 200 and 100 mg / kg intragastrically, as reference preparation used "Mexidol", in a dose of 140 mg / kg. On the model of experimental cytotoxic hypoxia it was found out that this combination has a pronounced action antihypoxic.

**Key words:** piracetam, succinic acid, cytotoxic hypoxia.