

УДК 577.164.12.001.5:591

**Л. М. Карпов**<sup>1</sup>, д-р біол. наук, проф., **О. К. Будняк**<sup>2</sup>, канд. біол. наук, доц.

Одеський національний університет ім. І. І. Мечникова,

<sup>1</sup>кафедра фізіології людини та тварин,

<sup>2</sup>кафедра біохімії,

вул. Дворянська, 2, Одеса, 65026, Україна

## КОРИГУЮЧА ДІЯ ГАМК-ВМІЩУЮЧИХ ПРЕПАРАТІВ ТА ВІТАМІННОГО КОМПЛЕКСУ НА РІВЕНЬ ФЛАВІНОВИХ КОФЕРМЕНТІВ ТА АКТИВНІСТЬ СУКЦИНАТДЕГІДРОГЕНАЗИ У ЩУРІВ З ІШЕМІЧНОЮ ГІПОКСІЄЮ МОЗКУ

Вивчено вплив ішемічної гіпоксії на вміст флавінових коферментів та активність сукцинатдегідрогенази (СДГ) в органах щурів.

Показано, що ішемічна гіпоксія мозку (перев'язка сонних артерій) викликає зниження рівня усіх форм флавінів і активності СДГ. Корекція цих зрушень ГАМК-вміщуючими препаратами — пікамілоном (ПМ) та пантогамом (ПГ) разом з вітамінним комплексом (ВК) — була ефективною для ряду тканин, але у мозку поліпшення показників майже не спостерігалось. Це свідчить про незначну ефективність цих препаратів за гіпоксії мозку. В інших органах кращими були сполучення препаратів, які містили ВК.

**Ключові слова:** рибофлавін, вітамінний комплекс, сукцинатдегідрогеназа.

Відомо, що гіпоксія або порушення кровообігу в мозку призводять до серйозних і навіть незворотних порушень структури і функції його клітин. Особливо чутливі до гіпоксії енергетичні механізми тканин мозку [1]. В основі цих ушкоджень лежать вільно-радикальні процеси, переокиснення ліпідів і, як наслідок, — руйнування мембран. Крім того, достовірно встановлено, що при гіпоксичних станах виникає і розвивається ендogenousний дефіцит вітамінів, порушується біосинтез коферментів [2, 3]. Тому стійкість тварин і людини до гіпоксії значною мірою визначається саме стійкістю їхнього мозку до цих порушень, на які можна досить істотно впливати [4]. Важливим важелем такого впливу є препарати, створені на основі вітамінів [2, 3, 5] і ГАМК (γ — аміномасляної кислоти) [6, 7]. У наших дослідженнях ми використовували саме такі препарати — пантогам (пантоїл-ГАМК) і пікамілон (нікотиноїл-ГАМК-Na) — сумісно з комплексом вітамінів. Цей комплекс складався з трьох компонентів: В<sub>1</sub>, РР, ФМН. Усі вони відіграють важливу роль в енергетиці головного мозку і всього організму.

У зв'язку з цим мета даної роботи полягала у визначенні коригуючої дії вітамінного комплексу сумісно з деякими ГАМК-вміщуючи-

ми препаратами на вміст флавінових коферментів та активність сукцинатдегідрогенази в органах щурів з ішемічною гіпоксією мозку. Ця робота є продовженням досліджень механізмів дії гіпоксичних станів різної природи на біохімічні показники організму [8, 9].

### Матеріали та методи

Експерименти провадили на щурах Вістар вагою 160—200 г. Для створення моделі ішемічної гіпоксії щурів присипляли тіопенталом (100 мг/кг у 0,2 мл фізіологічного розчину, внутрішньочеревинно) і створювали ішемічну гіпоксію шляхом перев'язки обох сонних артерій [1]. Контрольній групі робили тільки надріз на шиї (псевдооперовані). Через 60 хвилин тваринам внутрішньом'язово вводили ПМ, ПГ і ВК. Дози препаратів становили: пантогам (ПГ) — 20 мг/кг, пікамілон (ПМ) — 20 мг/кг. Дози вітамінів у вітамінному комплексі (ВК) були такими: В<sub>1</sub> — 6, ФМН — 2, нікотинова кислота (НК) — 20 мг/кг. Всього було 6 груп тварин: 1) Контроль-1 (псевдооперовані, отримували фізіологічний розчин — ФР) та щури з ішемічною гіпоксією, які отримували: 2) ФР (контроль-2), 3) ПМ, 4) ПМ+ВК, 5) ПГ, 6) ПГ+ВК.

Через 60 хвилин щурів брали в дослід і визначали в їхніх органах флавіни за С. Юденфредом [10] та активність СДГ за М. І. Прохоровою [11].

Отримані результати обробляли статистично за Стьюдентом [12].

### Результати досліджень

Результати визначення вмісту флавінів в органах щурів з ішемічною гіпоксією мозку наведені в таблиці 1. Вміст загальних флавінів (далі — ЗФ) та ФАД в органах псевдооперованих тварин достовірно перевищував їх вміст у органах щурів з ішемічною гіпоксією (контроль-2). В печінці зазначені зміни коливалися в межах 7—18%, у нирках — 11—20%, у мозку — 14—23%, а в серці — 28—30%. Вміст фракції (РФ+ФМН) у псевдооперованих тварин був вищим лише у серці. Щодо рівня ЗФ, то в усіх органах, крім серця, він підтримувався головним чином за рахунок рівня ФАД, що підтверджується процентним вмістом ФАД у тканинах (табл. 1).

За ін'єкцій ПМ відновлюються показники ЗФ і ФАД у печінці і серці. За тих же умов у мозку рівень ФАД зменшувався, а у нирках — підвищувався, але не до рівня контролю-1 ( $p < 0,05$ ). В протилежність цьому у всіх органах, крім мозку, рівень (РФ+ФМН) не змінювався. ПМ, ін'єкований разом із ВК, нормалізував майже всі показники в серці, ЗФ і ФАД у печінці і вміст ЗФ у нирках, хоча відсоток ФАД в цих органах залишався зниженим. У мозку вміст загальних флавінів зменшувався в основному за рахунок зниження рівня (РФ+ФМН), в той час як рівень ФАД залишався незмінним.

За гіпоксії пантогам підвищував рівень ЗФ у печінці головним чином за рахунок значного зростання вмісту ФАД при деякому зниженні рівня (РФ+ФМН). У нирках цих тварин рівень ЗФ нормалізовувався, а вміст ФАД зростав у порівнянні з контролем-2, але залишався нижчим контролю-1 ( $p < 0,05$ ). У мозку всі показники після ін'єкцій ПГ залишались зниженими, крім % ФАД, у серці рівень ФАД був вищим контролю-2, а ЗФ — на проміжному рівні. (ПГ+ВК) цілком нормалізував показники лише в печінці, а у серці — частково.

Таблиця 1

**Вміст загальних флавінів (ЗФ) і їх фракцій (ФАД, РФ+ФМН) (мкг/г) і частки ФАД (% ФАД) в органах щурів з порушенням мозкового кровообігу (ішемічна гіпоксія) після ін'єкцій пантогаму (ПГ), пікамілону (ПМ) в комбінації їх з вітамінним комплексом (ВК),  $n=8-10$**

Орган	Показник	Контроль-1 (псевдо- оперовані)	Ішемічна гіпоксія				
			Контроль-2 (ФР)	ПМ	ПМ+ВК	ПГ	ПГ+ВК
Печінка	ЗФ	30,01±0,72*	27,89±0,61 <sup>x</sup>	31,12±0,68*	31,12±0,66*	32,96±0,70* <sup>x</sup>	29,86±0,62*
	ФАД	18,69±0,66*	15,41±0,52 <sup>x</sup>	19,25±0,67*	17,27±0,59*	22,16±0,68* <sup>x</sup>	18,38±0,57*
	РФ+ФМН	11,32±0,57	12,48±0,44	11,87±0,53	13,85±0,43* <sup>x</sup>	10,80±0,55*	11,48±0,46
	%ФАД	62,3	55,3	61,8	55,5	67,2	61,54
Нирки	ЗФ	37,76±0,82*	33,60±0,67 <sup>x</sup>	34,90±0,55 <sup>x</sup>	36,31±0,58*	36,0±0,47*	30,60±0,68* <sup>x</sup>
	ФАД	24,73±1,10*	19,40±0,71 <sup>x</sup>	21,72±0,69* <sup>x</sup>	20,54±0,53 <sup>x</sup>	21,21±0,39* <sup>x</sup>	17,28±0,66* <sup>x</sup>
	РФ+ФМН	12,63±0,90	14,20±0,48	13,18±0,46	15,77±0,41* <sup>x</sup>	14,79±0,47	13,32±0,49
	%ФАД	66,2	57,7	62,2	56,6	58,9	56,5
Мозок	ЗФ	21,01±0,52*	18,20±0,49 <sup>x</sup>	13,66±0,44* <sup>x</sup>	15,92±0,39* <sup>x</sup>	16,0±0,50* <sup>x</sup>	14,18±0,39* <sup>x</sup>
	ФАД	14,92±0,37*	11,47±0,37 <sup>x</sup>	10,04±0,32* <sup>x</sup>	11,91±0,34 <sup>x</sup>	11,86±0,42 <sup>x</sup>	10,66±0,48 <sup>x</sup>
	РФ+ФМН	6,09±0,32	6,73±0,28	3,62±0,33* <sup>x</sup>	4,01±0,27* <sup>x</sup>	4,14±0,29* <sup>x</sup>	3,52±0,36* <sup>x</sup>
	%ФАД	71,0	63,0	73,5	74,8	74,1	75,2
Серце	ЗФ	29,05±0,55*	20,96±0,54 <sup>x</sup>	27,31±0,55* <sup>x</sup>	27,62±0,54* <sup>x</sup>	24,95±0,52* <sup>x</sup>	27,34±0,59*
	ФАД	19,81±0,41*	13,90±0,45 <sup>x</sup>	19,50±0,51*	18,07±0,42* <sup>x</sup>	17,39±0,41* <sup>x</sup>	18,51±0,51*
	РФ+ФМН	9,24±0,31*	7,06±0,31 <sup>x</sup>	7,81±0,43 <sup>x</sup>	9,58±0,29*	7,56±0,23 <sup>x</sup>	8,83±0,27*
	%ФАД	68,2	66,3	71,4	65,3	69,7	67,7

Примітки: 1. x — відмінності від контролю-1 — достовірні,  $p \leq 0,05$ ;

2. \* — відмінності від контролю-2 — достовірні,  $p \leq 0,05$ .

Таким чином, усі препарати в тій чи іншій мірі коригували рівень флавінів. У печінці і серці кращий ефект виявлявся у випадку застосування (ПМ+ВК) і (ПГ+ВК), причому в печінці при використанні другого з препаратів відновлення рівня флавінів було повним. Для нирок важко віддати перевагу якомусь препарату, тому що, як правило, при цьому досягався проміжний рівень між інтактними тваринами і контролем-2. Що стосується мозку, то жоден із препаратів не був ефективним.

Зміни активності СДГ при ішемічній формі гіпоксії представлені в таблиці 2. Активність ферменту в органах псевдооперованих тварин достовірно перевищувала цей показник в органах щурів з ішемічною гіпоксією (контроль-2): в нирках і печінці на 10 %, у мозку — на 14 %, а в серці — на 37 %. Усі введені препарати істотно збільшували активність ферменту у порівнянні з контролем-2, а в печінці і нирках навіть порівняно з псевдооперованими тваринами. Особливо ефективними для цих органів були (ПМ+ВК) і сам ПМ.

Таблиця 2

**Активність сукцинатдегідрогенази (нмоль відновленого ферриціаніду/г/хв) в органах щурів з порушенням мозкового кровообігу (ішемічна гіпоксія) після ін'єкцій пантогаму (ПГ), пікамілоу (ПМ) в комбінації їх з вітамінним комплексом (ВК), n=8-10**

Орган	Контроль-1 (псевдо- оперовані)	Ішемічна гіпоксія				
		Контроль-2 (ФР)	ПМ	ПМ+ВК	ПГ	ПГ+ВК
Печінка	1071±25*	962±33	1464±57*	1476±54*	1228±33*	1321±40*
Нирки	1835±28*	1669±35	1972±39*	2500±51*	2266±47*	1999±45*
Мозок	770±18*	646±16	528±19*	538±22*	635±29	678±20
Серце	2466±58*	1562±42	1687±50	1880±48*	1740±44*	1776±38*

Примітки: 1. Всі відмінності від контролю-1 — достовірні,  $p \leq 0,05$ ;

2. \* — відмінності від контролю-2 — достовірні,  $p \leq 0,05$ .

У мозку всі препарати не впливали на активність СДГ, і вона залишалася зниженою за усіх варіантів досліду. У серці, навпаки, всі препарати підвищували активність цього ферменту, хоч жоден із препаратів не відновлював активність ферменту повністю. Найбільш ефективним у цьому органі був також (ПМ+ВК).

Отже, досліджувані ГАМК-вміщуючі препарати і їх комбінації з ВК не нормалізували активності СДГ у мозку. В інших органах активність ферменту коригувалася всіма препаратами і навіть досягала рівня вищого, ніж у псевдооперованих тварин (печінка, нирки), або проміжного рівня між двома контролями (серце).

Таким чином, ішемічна гіпоксія викликає зниження вмісту всіх форм флавінів і зменшення активності СДГ. Корекція цих зрушень ГАМК-вміщуючими препаратами або ними разом з вітамінним комплексом була в різній мірі ефективною, але у мозку поліпшення названих показників фактично не спостерігали. Це свідчить про незначну ефективність дії зазначених препаратів на досліджувані показники в мозку за умов зменшення в ньому кровообігу. В інших ор-

ганах більш ефективними були (ПМ+ВК) і (ПГ+ВК), тобто препарати, що містять ВК.

### Література

1. *Изменение поведенческих и электрофизиологических показателей у крыс при нарушении мозгового кровообращения* / Буров Ю. В., Косой М. Ю., Мирзоян Р. С. и др. // Бюл. эксперим. биол. и мед. — 1987. — № 8. — С. 144—147.
2. *Розанов А. Я., Трецинский А. И., Хмелевский Ю. В.* Ферментативные процессы и их коррекция при экстремальных состояниях. — К.: Здоров'я, 1985. — 208 с.
3. *Хмелевский Ю. В.* Взаимоотношения между витаминами при гипоксических состояниях. // Мат. Всесоюз. симп. "Межвитаминные взаимоотношения". — Гродно, 1976. — С. 184.
4. *Иванова И. А., Бобков Ю. Г., Машковский М. Д.* Теоретические и экспериментальные основы фармакотерапии гипоксии мозга // Фармакологическая регуляция состояний дезадаптации / Бобков Ю. Г. — М., 1986. — С. 82—98.
5. *Карпов Л. М.* Реализация специфической активности функционально связанных витаминов группы В, их производных и комплексов при различных состояниях организма: Дис... д-ра биол. наук: 14.00.25. — Одесса, 1994. — 505 с.
6. *Создание новых лекарственных препаратов на базе витаминов и ГАМК.* Пикамилон, пантогам и родственные соединения / Копелевич В. М., Буланова Л. Н., Мариева Т. Д., Гунар В. И. // Пикамилон в современной неврологической и психиатрической практике (клинико-экспериментальные исследования). М.: НПО "Витамины", 1994. — С. 13—23.
7. *Пикамилон и регуляция нарушений мозгового кровообращения* / Мирзоян Р. С., Ганьшина Т. С., Романьчева Н. А., Семкина Г. А. // Пикамилон в современной неврологической и психиатрической практике (клинико-экспериментальные исследования). — М.: НПО "Витамины", 1994. — С. 23—27.
8. *Карпов Л. М., Шевченко Л. А., Полтавцева Н. В., Будняк О. К., Сорокин А. В., Афра Мохамед Абдул Рашид, Ершова О. М., Аполинарива Мукаруангва.* Вплив вітамінних препаратів на стійкість тварин до гіпоксії // Вісник Одеського державного університету. — Одеса: Астропринт, 1998. — № 2 — С. 136—140.
9. *Будняк О. К., Сорокин А. В., Полтавцева Н. В., Карпов Л. М.* Коригуюча дія ГАМК-вміщуючих полівітамінних препаратів на енергетичні показники у щурів з серотоніною ішемією мозку // Вісник Одеського національного університету. — Одеса: Астропринт, 2001. — Т. 6, вип. 1. — С. 159—166.
10. *Юденфренд С.* Флуоресцентный анализ в биологии и медицине. — М.: Мир, 1965. — С. 229—230.
11. *Методы биохимических исследований (липидный и энергетический обмен): Учеб. пособие* / Под ред. М. И. Прохоровой. — Л.: Изд-во Ленингр. ун-та, 1982. — С. 210—212.
12. *Рокицкий П. Ф.* Биологическая статистика. — Минск: Высшая школа, 1967. — 326 с.

**Л. М. Карпов, О. К. Будняк**

Одесский национальный университет им. И. И. Мечникова,  
кафедра физиологии человека и животных,  
кафедра биохимии,  
ул. Дворянская, 2, Одесса, 65026, Украина

**КОРРИГИРУЮЩЕЕ ДЕЙСТВИЕ ГАМК-СОДЕРЖАЩИХ  
ПРЕПАРАТОВ И ВИТАМИННОГО КОМПЛЕКСА НА СОДЕРЖАНИЕ  
ФЛАВИНОВЫХ КОФЕРМЕНТОВ И АКТИВНОСТЬ  
СУКЦИНАТДЕГИДРОГЕНАЗЫ У КРЫС С ИШЕМИЧЕСКОЙ  
ГИПОКСИЕЙ МОЗГА**

**Резюме**

Изучено действие ишемической гипоксии на содержание флавиновых коферментов и активность сукцинатдегидрогеназы (СДГ) в органах крыс.

Показано, что ишемическая гипоксия мозга (перевязка сонных артерий) вызывает снижение содержания всех форм флавинов и уменьшение активности СДГ в органах крыс. Коррекция этих нарушений ГАМК-содержащими препаратами — пикамилоном (ПМ) и пантогамом (ПГ) — в сочетании с витаминным комплексом (ВК) была в разной степени эффективна, но в мозге восстановление показателей не происходило, что говорит о малой эффективности этих препаратов при таком нарушении мозгового кровообращения. В остальных органах лучшими были сочетания препаратов, которые содержали ВК.

**Ключевые слова:** рибофлавин, витаминный комплекс, сукцинатдегидрогеназа.

**L. M. Karpov, A. K. Budnyak**

Odessa National I. I. Mechnikov University,  
Department of Human and Animal Physiology,  
Department of Biochemistry,  
Dvoryanskaya St., 2, Odessa, 65026, Ukraine

**CORRECTIVE ACTION OF GABA-CONTAINING PREPARATIONS  
AND VITAMIN COMPLEX ON FLAVIN COENZYMES CONTENTS  
AND SUCCINATE DEHYDROGENAZE ACTIVITY IN RATS WITH  
BRAIN ISCHEMIC HYPOXIA**

**Summary**

It was studied the action of ischemic hypoxia on flavin coenzymes contents and activity of succinate dehydrogenase (SDG) in organs of rats.

It is shown that ischemic hypoxia (ligature of carotids) reduces all forms of flavins and reduces SDG activity. Correction of these breaches GABA-containing preparations by Picamilon (PM) and Pantogam (PG) in combination with vitamin complex (VC) in different degrees is efficient, recovering of factors did not occur in brain that speaks of small efficiency of these preparations with such disturbance of cerebral blood circulation. The combinations of preparations containing VC were the best in rest organs.

**Keywords:** riboflavin, vitamin complex, succinate dehydrogenase.