

УДК 615.038.007:577

Будняк О. К., асистент, Сорокін А. В., мол. наук. сп.,
Полтавцева Н. В., мол. наук. сп., Карпов Л. М., докт. біол. наук, проф.
Одеський національний університет, кафедра біохімії,
вул. Дворянська, 2, Одеса, 65026, Україна

КОРИГУЮЧА ДІЯ ГАМК-ВМІЩУЮЧИХ ПОЛІВІТАМІННИХ ПРЕПАРАТІВ НА ЕНЕРГЕТИЧНІ ПОКАЗНИКИ У ЩУРІВ З СЕРОТОНІНОВОЮ ІШЕМІЄЮ МОЗКУ

Ін'єкції щурам серотоніну викликають порушення кровообігу у головному мозку і, як наслідок, виникнення його ішемії. Це призводить до помітного зменшення у ньому вмісту коферментних форм вітамінів В₂ і РР, а також до підвищення концентрації пірвіноградної кислоти (ПВК) і лактату (Л). При цьому суттєво зростають відновленість пар нікотинамідних коферментів (НАМ-коферментів) і співвідношення Л/ПВК, що є мірилом глибини гіпоксії. Введення щурам з гіпоксією таких ГАМК-вміщуючих препаратів, як пікамілон (ПК) і пантогам (ПГ), дають помітний коригуючий ефект. Спільне їх введення з вітамінним комплексом (В₁, ФМН, нікотинова кислота) значно збільшують цей ефект, але дещо по-різному: комплекс ПМ+ВК був більш ефективним по відношенню до вмісту флавінових коферментів, ПГ+ВК — до НАМ-коферментів, Л, ПВК і їх співвідношення. Встановлено, що ін'єкції щурам серотоніну викликають подібні зміни вивчених показників не тільки у мозку, але й в інших органах: ін'єкції цим щурам ПМ, ПГ і їх комбінацій з ВК дають аналогічний коригуючий ефект і в них.

Ключові слова: серотонін, пікамілон, пантогам, коферменти, лактат, піруват.

Дані літератури [1, 2, 3] і наших попередніх досліджень [4] свідчать як про суттєве порушення енергетичних процесів організму в умовах гіпоксії, так і про можливість їх досить ефективної корекції. Показано, що згадані порушення завжди супроводжуються розпадом і зменшенням вмісту в тканинах коферментних форм вітамінів, особливо тих, що мають відношення до окислювально-відновних реакцій (наприклад НАД, НАДФ, ФМН, ФАД і деяких інших). Слід зазначити, що більшість цитованих праць виконана на різних моделях гіпоксії — гіпобаричній, нормобаричній (дихальні суміші), замкненого простору і таке інше. На відміну від цього у даному дослідженні ми використали модель локального порушення мозкового кровообігу ін'єкціями серотоніну [5]. Для корекції вказаних вище біохімічних показників ми взяли не лише такі препарати, як пікамілон (нікотиноїл — ГАМК — Na₂) і пантогам (пантоїл — ГАМК — Ca), але й їх комбінації з вітамінним комплексом, який складався із трьох вітаміноактивних препаратів групи В (тіамін, ФМН, нікотинова кислота). Це було зроблено для того, щоб, по-перше, покращити кровопостачання мозку за допомогою пікамілону і пантогаму і, по-друге, введенням комплексу вітамінів усунути метаболічні наслідки гіпоксії — порушення енергетики, біосинтезу коферментів тощо.

Матеріали і методи

Досліди виконані на щурах лінії Вістар (масою 180-200 г). Ішемію мозку викликали за допомогою серотоніну [5], який вводили внутрішньочеревинно у дозі 1200 мкг/кг (визначена нами для щурів окремим дослідженням). Пікамідон (ПМ), пантогам (ПГ), та вітамінний комплекс (ВК) вводили внутрішньом'язово через 5 хвилин після серотоніну і брали у дослід через 30 хв. після цього. Варіанти груп щурів і дози препаратів (мг/кг) були такими:

1) Контроль-1 (вводили фізіологічний розчин — далі ФР).

Варіанти 2-6 — тварини з ішемією мозку:

2) Контроль-2 (ФР), 3) ПГ — 20, 4) ПГ+ВК (склад і дози вітамінів у ВК були такими: B_1 — 6, ФМН — 2, нікотинова кислота — 20), 5) ПМ — 20, 6) ПМ+ВК.

В органах тварин визначали вміст загальних флавінів (ЗФ), ФАД, суму рибофлавіну з ФМН (РФ+ФМН) [6], вміст окислених (О) та відновлених (В) нікотинамідних коферментів (НАм-коферментів) [7, 8], а також піровиноградної кислоти (ПВК) [9], лактату (Л) [10] і співвідношення Л/ПВК.

Результати досліджень

За гіпоксії, викликаній ін'єкціями серотоніну, зменшувався вміст вивчених форм флавінів майже в усіх органах піддослідних щурів у порівнянні з інтактними, за винятком суми (РФ+ФМН) у мозку і нирках (табл. 1). Введення ПМ підвищувало вміст ФАД на 30% у порівнянні з контролем-2, за рахунок чого рівень ЗФ і частка ФАД у відсотках (табл. 1) займали проміжне значення між контролем-1 і контролем-2. Такі ж зміни спостерігали в мозку і серці, тільки частка ФАД була значно більшою, ніж у інтактних тварин. У нирках змін не виявлено. У печінці за введення щурам (ПМ+ВК) рівень ЗФ нормалізувався більш ефективно, ніж за ін'єкцій одного ПМ. За цих умов рівень ФАД зростав майже до його значення у інтактних тварин, а вміст (РФ+ФМН) виявлявся вищим за контроль-1. При цьому частка ФАД зменшувалась. В нирках і мозку вміст ЗФ і ФАД відповідав рівню цих сполук у інтактних щурів, а сума (РФ+ФМН) не змінювалася; втім це характерно майже для всіх варіантів. При цьому відсоток ФАД цілком нормалізувався. У серці поверталась до вихідного значення тільки сума (РФ+ФМН); рівень ФАД, а за рахунок його й ЗФ, були вищими контролю-2, але нижчими рівня у інтактних.

Що стосується ПГ, то збільшуючи (навіть вище контролю-1) показники в печінці та мозку, він не впливав на них у нирках. У серці не мінявся тільки рівень (РФ+ФМН), а частка ФАД була нижчою контролю-1. У цілому, за винятком нирок, ПГ викликав більший приріст показників у порівнянні з попередніми варіантами, ймовірно шляхом перерозподілу флавінів в органах. Додання ВК не поліпшувало показники у печінці в порівнянні з попереднім варіантом, а частка ФАД навіть падала. Зате в нирках ФАД і ЗФ понизилися в порівнянні з попереднім варіантом, стаючи більш близькими до контролю-1. У серці коригуючий ефект теж мав місце, однак усі показники, крім (РФ+ФМН), залишались нижчими за всі інші варіанти.

Таким чином, всі ін'єктовані препарати досить серйозно коригували порушений баланс форм вітаміну B_2 в організмі щурів із серотоніновою гіпоксією. Ми

Таблиця 1

Вплив ін'єкцій ПГ, ПМ і вміщуючих їх комбінацій з ВК на вміст ЗФ, ФАД, (РФ+ФМН) у мкг/г і частку ФАД (%ФАД) в органах щурів з порушенням мозкового кровообігу (ін'єкції серотоніну), n=8-10

Орган	Показ- ник	Контроль-1	Ін'єкції серотоніну				
			Контроль-2	ПМ	ПМ+ВК	ПГ	ПГ+ВК
Печінка	ЗФ	24,90±0,41*	17,72±0,62	20,24±0,73*	24,40±0,65*	26,21±0,73*	26,18±0,74
	ФАД	17,33±0,62*	10,65±0,41	13,41±0,47*	15,22±0,39*	16,91±0,83*	16,12±0,52*
	РФ+ФМН	7,57±0,32*	6,47±0,31	6,83±0,27	9,18±0,31*	9,30±0,44*	10,06±0,43*
	%ФАД	69,6	60,1	66,3	62,4	64,5	61,6
Нирки	ЗФ	30,14±0,81*	25,37±0,45	27,15±0,43	32,43±1,1*	26,51±0,93	28,74±0,39*
	ФАД	21,09±0,70*	16,21±0,62	18,38±0,90	22,41±0,73*	17,88±0,54	19,90±0,37*
	РФ+ФМН	9,05±0,43	9,16±0,52	8,77±0,49	10,03±0,39	8,83±0,37	8,84±0,46
	%ФАД	70,0	63,9	67,7	69,1	67,4	69,24
Мозок	ЗФ	9,81±0,51*	7,70±0,49	9,10±0,34*	9,21±0,44*	11,63±0,53*	9,83±0,54*
	ФАД	6,84±0,47*	5,10±0,39	6,54±0,33*	6,76±0,36*	7,21±0,41*	6,67±0,32*
	РФ+ФМН	2,97±0,23	2,60±0,27	2,56±0,31	2,45±0,37	4,42±0,35*	3,16±0,27
	%ФАД	69,7	66,2	71,9	73,4	62,0	67,9
Серце	ЗФ	17,50±0,51*	13,30±0,47	16,20±0,44*	15,76±0,48*	18,42±0,54*	14,66±0,33*
	ФАД	13,12±0,48*	9,90±0,36	12,75±0,40*	11,44±0,41*	14,82±0,55*	10,31±0,34
	РФ+ФМН	4,38±0,26*	3,40±0,30	3,45±0,37	4,32±0,28*	3,60±0,37	4,35±0,27*
	%ФАД	74,0	74,4	78,7	72,6	80,5	70,3

Примітка: * — відмінності від контролю-2 достовірні, P≤0,05.

вважаємо, що кращим варіантом був (ПМ+ВК), оскільки за його дії корекція носила більш повний характер. Слід також зазначити, що хоча серотонін згідно з літературними даними [5] викликає тільки ішемію мозку, ця дія за нашими спостереженнями, торкається й інших органів.

Вплив серотоніну на вміст і співвідношення різних форм нікотинамідних коферментів представлена в таблиці 2. Тут же показана коригуюча дія ПГ, ПМ і їхніх комбінацій з ВК при даному виді гіпоксії. Ін'єкція серотоніну достовірно в порівнянні з контролем-1 підвищувала вміст НАДН і НАДФН у всіх органах, крім мозку. Вміст же окислених форм цих коферментів при даному виді гіпоксії закономірно і вірогідно знижується в усіх досліджуваних органах: у печінці в порівнянні з контролем-1 — на 31, у нирках — на 19, у мозку — на 44, а в серці — на 38%. Вміст загальних НАМ-коферментів теж знижується в печінці в 1,16, нирках — в 1,10, у мозку — в 1,39, а в серці — в 1,21 рази. Співвідношення О/В теж зменшується у всіх досліджуваних органах, за винятком нирок.

За введення ПМ тваринам з цією гіпоксією вірогідно збільшувався вміст окислених форм у порівнянні з контролем-2 у печінці і нирках на 20, в серці — на 37, у мозку — на 29%. Вміст загальних НАМ-коферментів (О+В) зростав у печінці, нирках, серці і мозку в 1,07, 1,06, 1,16 і 1,25 разів, відповідно. Дія комплексу (ПМ+ВК) у щурів з порушеннями, викликаними ін'єкціями серотоніну, була більш вираженою, ніж у попередньому варіанті, особливо в печінці. У цьому органі вміст окис-

Таблиця 2

Дія ін'єкцій ПГ, ПМ і їх сполучень з ВК на вміст окислених (О) і відновлених (В) форм нікотинамідних коферментів (мкг/г) в органах щурів з порушенням мозкового кровообігу (ін'єкції серотоніну), n=8

Орган	Показник	Контроль-1	Ін'єкції серотоніну				
			Контроль-2	ПМ	ПМ+ВК	ПГ	ПГ+ВК
Печінка	В	222,7±12,4	246,31±14,8	235,0±18,2	227,3±12,8	233,2±16,4	238,7±12,0
	О	321,6±15,4*	220,4±11,6	265,4±12,1*	328,3±15,2*	336,8±18,3*	326,5±16,4*
	О+В	544,3±24,4*	466,7±23,5	500,4±26,7	555,6±24,4*	570,0±30,8*	565,2±25,4*
	О/В	1,44	0,89	1,12	1,44	1,44	1,36
Нирки	В	141,5±12,9	149,9±7,8	136,2±13,1	133,7±7,6	135,8±8,9	149,3±7,8
	О	210,9±14,2*	170,6±10,3	205,2±11,5*	214,6±11,2*	198,0±14,3	224,8±10,2*
	О+В	352,4±23,7	320,5±16,1	341,4±21,9	348,3±16,4	333,8±20,6	374,1±16,1
	О/В	1,04	1,13	1,50	1,60	1,45	1,50
Мозок	В	86,9±6,1	80,5±7,5	83,2±7,2	87,2±5,87	73,3±4,5	89,3±6,4
	О	125,91±9,7*	71,1±11,6	92,4±10,7	109,4±9,5*	160,4±10,7*	137,8±10,6*
	О+В	212,8±13,8*	151,6±17,8	175,6±15,9	196,71±13,4*	233,7±13,5*	227,1±15,2*
	О/В	1,44	0,88	1,11	1,25	2,18	1,54
Серце	В	139,0±9,7	157,9±8,5	154,3±7,2	152,7±9,5	146,4±7,2	142,6±8,6
	О	201,0±12,4*	124,3±14,8	170,7±12,1*	168,8±10,7*	210,3±11,5*	204,3±10,6*
	О+В	340,0±17,7	280,2±20,7	325,1±17,1*	321,5±17,6*	356,7±16,6	347,9±17,2
	О/В	1,44	0,78	1,10	1,10	1,43	1,43

Примітка: * — відмінності від контролю-2 достовірні, P<0,05.

лених форм щодо контролю-2 вірогідно збільшився на 49% і наблизився до відповідного значення в контролі-1. Аналогічну тенденцію можна відзначити і для загального вмісту НАМ-коферментів і співвідношення О/В. В інших органах ВК теж підвищував ефективність препарату ПМ. Так, вміст окислених форм у нирках, серці і мозку підвищився в порівнянні з контролем-2, відповідно на 26, 54 і 36%. Достовірних змін вмісту відновлених форм виявлено не було, але для них і загальних НАМ-коферментів, а також у величини О/В можна відзначити явну тенденцію до досягнення вихідних рівнів.

Ін'єкції ПГ ефективно і вірогідно щодо контролю-2 нормалізували вміст у тканинах обох форм НАМ-коферментів (О і В), а в мозку його ефективність була навіть вищою, ніж за сполучення (ПМ+ВК). Вміст загальних НАМ-коферментів і співвідношення окислених і відновлених форм в усіх органах наближалися до відповідних показників у інтактних тварин. Нормалізуюча ефективність комплексу (ПГ+ВК) була такою ж високою, як і у ПГ у всіх органах, а в нирках — навіть вищою.

Таким чином, необхідно зазначити, що комплекс (ПМ+ВК) виявив більшу нормалізуючу дію на показники вмісту НАМ-коферментів у порівнянні з ПМ, а комплекс (ПГ+ВК) — у порівнянні з введеним окремо ПГ. Отже, при даному виді порушення мозкового кровообігу ПГ має переваги перед ПМ у здатності підвищувати у тканинах вміст НАМ-коферментів, а сполучення їх із ВК помітно збільшує ефективність обох препаратів.

Результати вивчення вмісту ПВК і Л в органах шурів в умовах порушення мозкового кровообігу ін'єкціями серотоніну представлені у таблиці 3. Із неї випливає, що серотонін зменшує концентрацію ПВК у крові і мозку (на 20 і 33% відповідно), але збільшує у печінці і серці (на 104, 0 і 48,3%). На відміну від цього, вміст Л збільшується в усіх досліджуваних об'єктах, але значно і достовірно — лише у крові і мозку. У зв'язку з цим співвідношення Л/ПВК значно зростає у крові (на 68%) і мозку (на 64%), що є свідченням глибокої гіпоксії. У серці і печінці воно навіть дещо знижується, що є проявом компенсаторних процесів.

Таблиця 3

Дія ін'єкцій ГАМК-вміщуючих препаратів і їх комбінацій з ВК на концентрацію ПВК і Л (мкг/г тканини), а також на їх співвідношення у шурів з порушенням мозкового кровообігу (введення серотоніну), n=8

Орган	Показник	Ін'єкції серотоніну					
		Контроль-1	Контроль-2	ПМ	ПМ+ВК	ПГ	ПГ+ВК
Кров	ПВК	2,6±0,2	2,1±0,1*	2,1±0,1*	1,8±0,1*	2,2±0,1*	1,4±0,1*
	Л	68,5±2,5	92,0±2,4*	89,2±4,6*	87,4±5,5*	86,3±4,0*	80,3±4,8
	Л/ПВК	26,6	44,0	44,0	49,5	39,6	45,9
Мозок	ПВК	6,4±0,4	4,3±0,2*	8,4±0,5*	7,2±0,4	6,3±0,5	5,5±0,4
	Л	423,6±19,7	480,5±17,8*	452,8±25,6	433,6±34,5	426,3±30,4	404,7±27,1
	Л/ПВК	62,5	110,8	53,8	60,2	67,6	73,8
Печінка	ПВК	11,2±0,3	21,8±0,8*	16,8±0,7*	12,5±0,9	13,7±0,5	12,1±0,7
	Л	410,3±28,7	412,2±23,8	423,2±39,3	426,9±36,0	434,5±28,5	440,0±30,9
	Л/ПВК	36,5	18,9	25,2	34,1	31,8	36,4
Серце	ПВК	13,0±0,5	19,3±2,1*	13,5±0,6	9,0±0,4*	13,1±0,5	9,7±0,6*
	Л	437,8±20,0	450,9±35,0	452,0±27,9	458,6±25,2	430,7±28,7	456,6±28,3
	Л/ПВК	33,7	23,3	33,4	50,8	33,1	47,2

Примітка: * — різниця з контролем достовірна (P<0,05)

За ін'єкції тваринам з гіпоксією препаратів ПМ, а особливо ПГ, в усіх вивчених органах і тканинах спостерігалася значна нормалізація вмісту обох метаболітів та їх співвідношення (Л/ПВК), лише у крові цей ефект менш виразний. Останній факт говорить про те, що ці показники у крові не є надто інформативними. Додання ВК до ПМ призводило до майже повного відновлення названих вище показників, а комбінація (ПГ+ВК) дає навіть дещо надмірний ефект (порівняно з контролем-1), з чого можна зробити висновок, що вона може бути використана і для коригування наслідків ще більш важких гіпоксій. Таким чином, препарати ПМ і ПГ, а особливо їх сумісне введення з ВК, діють у випадку даної гіпоксії мозку таким чином, що зменшують ті показники з вивчених, які підвищились, і навпаки, — збільшують ті, що знизились.

Таким чином, метаболічні наслідки порушення кровообігу у головному мозку щурів (зниження рівня коферментних форм вітамінів В₂, РР, ріст вмісту і співвідношення Л/ПВК) можуть бути ефективно ліквідовані лише сумісною дією антигіпоксичних лікувальних засобів і спеціально підібраного вітамінного комплексу.

Література

1. *Розанов А. Я., Трецинский А. И., Хмелевский Ю. В.* Ферментативные процессы и их коррекция при экстремальных состояниях. — К., 1985. — 280 с.
2. *Сапов И. А., Сильченко К. К. и др.* Изменение некоторых показателей энергетического обмена при гипоксии // *Вопр. мед. химии.* — 1987. — № 6. — С. 144-147.
3. *Удалов Ю. В.* К механизму действия витаминов группы В при недостаточном обеспечении организма кислородом // *Вопр. питания.* — 1956. — № 2. — С. 22-25.
4. *Карпов Л. М., Шевченко Л. А., Полтавцева Н. В. та ін.* Вплив вітамінних препаратів на стійкість тварин до гіпоксії // *Вісник Одеського державного університету.* — Одеса: Астропрінт, 1998. — № 2 — С. 136-140.
5. *Мирзоян Р. С., Ганьшина Т. С., Романычева Н. А., Семкина Г. А.* Пикамилон и регуляция нарушений мозгового кровообращения // *Пикамилон в современной неврологической и психиатрической практике (клинико-экспериментальные исследования).* — М.: НПО "Витамины", 1994. — С. 23-27.
6. *Юденифренд С.* Флуоресцентный анализ в биологии и медицине. М.: Мир, 1965. — С. 229-230.
7. *Экспериментальная витаминология / Под. ред. Ю. М. Островского.* — Минск: Наука и техника, 1979. — 551 с.
8. *Определение N₁-метилникотинамида и никотиновых коферментов в биологических средах флуоресцентным методом / Коденцова. О. А., Вражинская. А. А., Сокольников. Т. Г. и др.* // *Вопросы питания.* — 1992. — Т. 51, № 2. — С. 62-67.
9. *Fridmann T., Haugen G.* Pyruvic acid: the determination of ketoacids in the blood and urine // *J. Biol. Chem.* — 1943. — № 147. — P. 415-442.
10. *Методы биохимических исследований (липидный и энергетический обмен) / Под редакцией М. И. Прохоровой.* — Л.: Изд-во Ленингр. ун-та, 1982. — 272 с.

Будняк А. К., Сорокин А. В., Полтавцева Н. В., Карпов Л. М.
Одесский национальный университет, кафедра биохимии,
ул. Дворянская, 2, Одесса, 65026, Украина

**КОРРИГИРУЮЩЕЕ ДЕЙСТВИЕ ГАМК-СОДЕРЖАЩИХ
ПОЛИВИТАМИННЫХ ПРЕПАРАТОВ НА ЭНЕРГЕТИЧЕСКИЕ
ПОКАЗАТЕЛИ У КРЫС С СЕРТОНИНОВОЙ ИШЕМИЕЙ МОЗГА**

Резюме

Инъекции крысам серотонина вызывают нарушения кровообращения в головном мозге и, как следствие, возникновение его ишемии. Это приводит к заметному падению в нем содержания коферментных форм витаминов В₂ и РР и к возрастанию концентрации пирувояной кислоты (ПВК) и лактата (Л). При этом существенно возрастают восстановленность пар никотинамидных коферментов (НАМ-коферментов) и соотношение Л/ПВК, являющееся мерой глубины гипоксии. Введение крысам с гипоксией таких ГАМК-содержащих препаратов, как пикамилон (ПК) и пантогам (ПГ), дают заметный корригирующий эффект. Совместное их введение с витаминным комплексом (ВК) (его состав: В₁, ФМН, никотиновая кислота) значительно его повышают, но в некоторых случаях по-разному: ПМ+ВК — по отношению к флавиновым коферментам, ПГ+ВК — к НАМ-коферментам, содержанию Л, ПВК и их соотношению. При этом установлено, что инъекции серотонина вызывают сходные изменения изученных показателей не только в мозге, но и в других органах; инъекции этим крысам ПМ, ПГ и их комбинаций с ВК дают корригирующий эффект и в них.

Ключевые слова: серотонин, пикамилон, пантогам, коферменты, лактат, пируват.

Budnyak A. K., Sorokin A. V., Poltavtseva N. V., Karpov L. M.
Odessa National University, Department of Biochemistry,
Dvoryanskaya St., 2, Odessa, 65026, Ukraine

**NORMALIZING ACTION OF GABA-CONTAINING POLIVITAMIN
PREPARATIONS AND ENERGETIC PARAMETERS IN THE ORGANISMS
OF RATS WITH SEROTONINE DEPENDED BRAIN ISCHEMIA**

Summary

Serotonine injected to the Wistar strain rats organism induces the blood circulation destructive effect in the rat brain causing it's ischemia. It causes the developed decrease of vitamins В₂ and РР coenzyme form content and increase of pyruvate and lactate concentrations. In these conditions the quantities of reduced nicotinamid coenzyme forms and lactate/pyruvate ratio are the hypoxia indicators. Picamilone (PM) and Pantogam (PG) injected to the organism of the rats with hypoxia produce strong normalizing effect. This effect is more developed in the case of picamilone and pantogam usage together with vitamin complex (В₁, FMN, nicotinic acid). Complex (PM+vitamin complex) was more optimal for correction of flavin coenzymes concentrations and complex (PG+vitamin complex) was more optimal for other studied biochemical parameters. Serotonine appears to induce the same changes not only in the brain but also in other organs. PM and PG together with vitamin complex perform a normalizing effect in them.

Key words: serotonine, picamilone, pantogam, coenzymes, lactate, pyruvate.