

УДК 577.164.12.001.5:591

Л. М. Карпов¹, д-р біол. наук, проф., О. В. Запорожченко², канд. біол. наук, доц., О. К. Будняк², канд. біол. наук, доц., А. В. Сорокін², канд. біол. наук, доц.

Одеський національний університет ім. І. І. Мечникова,

¹ кафедра фізіології людини та тварин,

² кафедра біохімії

вул. Дворянська, 2, Одеса, 65026, Україна

e-mail: l_karpov@yandex.ru

ЗАХИСНА ДІЯ ГАМК-ВМІЩУЮЧИХ ТА ВІТАМІННИХ ПРЕПАРАТІВ НА РІВЕНЬ ФЛАВІНОВИХ І НІКОТИНАМІДНИХ КОФЕРМЕНТІВ У ЩУРІВ З ПІДГОСТРОЮ ГІПОБАРИЧНОЮ ГІПОКСІЄЮ

Вивчено вплив підгострої гіпобаричної гіпоксії (280 мм рт. ст.) на вміст флавінових та нікотинамідних коферментів в органах щурів. Показано, що така гіпоксія викликає зниження в них рівня всіх форм флавінів та окиснених форм нікотинамідних коферментів. Захисна дія ГАМК-вміщуючих препаратів — пікамілону (ПМ) та пантогаму (ПГ) — була ефективною, спільне їх введення разом із сумішшю вітамінів (В₁, ФМН, нікотинава кислота) (далі ВК) збільшувало цей ефект. Захисна дія аскорбінату-ГАМК (АГ) та його сполучення з ВК за цього типу гіпоксії була незначною.

Ключові слова: рибофлавін, нікотинамідні коферменти, вітаміни.

Гіпоксія супроводжує великий спектр патологічних станів — від серцево-судинних та онкозахворювань до таких явищ, як шкідливі умови праці на виробництві або спорт та ін. [1—3]. Вона часто буває пов'язана з порушеннями обміну вітамінів групи В (зниження біосинтезу коферментних форм, підвищення розпаду та виведення з організму) і функцій залежних від них ферментів [4]. На гіпоксичні порушення можна досить істотно впливати [5]. Наступна робота є продовженням досліджень механізмів дії гіпоксичних станів різної природи на біохімічні показники організму [6, 7] і можливостей попередження їх порушень.

Перспективними сполуками, які можна використовувати для захисту тканин від гіпоксії, є препарати, створені на основі вітамінів і ГАМК (γ — аміномасляної кислоти) [3, 8—11]. Ми використовували саме такі препарати — пантогам (пантоїл-ГАМК) і пікамілон (нікотиноїл-ГАМК-Na) — сумісно з препаратом, що містив вітаміни. Останній складався з трьох компонентів: В₁, РР, ФМН. Вибір нікотинової кислоти обумовлений її судинорозширюючими властивостями. Крім того, вона, та інші вітаміни, є потужним активатором обміну сполук у головному мозку, який більше всього страждає від гіпоксії.

У зв'язку з цим мета даної роботи полягала у визначенні захисної дії деяких ГАМК-вміщуючих препаратів, введених окремо або сумісно з трикомпонентним вітамінним препаратом безпосередньо перед дією гіпоксії, на вміст флавінових та нікотинамідних коферментів в органах щурів.

Матеріали та методи

Експерименти провадили на щурах Вістар вагою 160—200 г. Для створення підгострої гіпобаричної гіпоксії (ГГ) щурів розміщували в ексикаторі, протягом 10 хв. відкачували повітря до 280 мм рт. ст. і за цих умов витримували 60 хвилин. Препарати внутрішньом'язово вводили тваринам в об'ємі 0,3 мл за 30 хвилин до ГГ і брали їх у дослід через 10 хвилин після впливу гіпоксії. Варіанти груп щурів, введені речовини та їх дози (у ммоль/кг та мг/кг): 1). Контроль-1 — тварини отримували фізіологічний розчин (ФР) і утримувалися за нормальних умов. Щури, що підлягали дії ГГ, поділялися на такі групи: 2). Контроль-2 (ФР). 3). ГАМК — 0,19 (20). 4). ГАМК+ВК (Склад і дози вітамінів у ВК були такими: В₁ — 0,017 (6), ФМН — 0,004 (2), нікотинова кислота — 0,16 (20). 5). Пантогам (ПГ) — 0,096 (20). 6). ПГ+ВК. 7). Пікамілон (ПМ) — 0,087 (20). 8). ПМ+ВК. 9). Аскорбінат-ГАМК (АГ) — 0,096 (25). 10). АГ+ВК.

В гомогенатах органів визначали рівень різних фракцій флавінів за С. Юденфредом [12] та нікотинамідних коферментів за Ю. М. Островським [13] і О. А. Коденцовою [14].

Отримані результати обробляли статистично за Стьюдентом [15].

Результати досліджень

За гіпобаричної гіпоксії рівень усіх форм флавінів (табл. 1) зменшувався в порівнянні з інтактними тваринами. Сильніше змінювався рівень ФАД, він був нижчим, ніж у контролі-1, у 1,7—2,5 рази, тоді як рівень (РФ+ФМН) знижувався в 1,8—2 рази.

Усі ГАМК-вміщуючі препарати, які використовували для корекції метаболічних порушень (ГАМК, ПМ, ПГ, АГ), певною мірою зменшували або повністю нівелювали зміни метаболізму, спровоковані гіпоксією.

Найбільш ефективним було застосування ПГ і ПМ. У печінці оптимальною виявлялася дія ПГ і препарату (ПМ+ВК), у мозку — обидва застасовані препарати з ПГ, а в серці, крім того, ще і (ПМ+ВК). У нирках найбільш ефективним був вплив (ПГ+ВК), проте, слід зазначити, що жоден з використаних препаратів не відновлював повністю рівень ФАД (а разом з ним і рівень ЗФ — загальних флавінів) у цьому органі.

За підгострої гіпобаричної гіпоксії вміст НАД(Ф)Н достовірно підвищувався на 10—36 %, а вміст окиснених форм вірогідно зменшувалася у всіх досліджуваних органах на 41—62% (табл. 2).

Таблиця 1

Вплив ГАМК-вміщуючих препаратів, введених щурам окремо і разом з вітамінним препаратом, на вміст флавінів та їх похідних (мкг/г) після підгострої гіпобаричної гіпоксії (280 мм рт. ст. х 60 хв.), n=8

Орган	Показник	Контроль-1	Гіпоксія								
			Контроль-2	ГАМК	ГАМК+ВК	ПГ	ПГ+ВК	ПМ	ПМ+ВК	АГ	АГ+ВК
Печінка	ЗФ	30,57± 0,71*	18,99± 0,55 ^X	23,36± 0,52* ^X	26,40± 0,61* ^X	30,16± 0,68*	27,84± 0,61*	26,06± 0,66* ^X	29,06± 0,61*	20,08± 0,45 ^X	17,60± 0,53 ^X
	ФАД	22,21± 0,53*	12,49± 0,48 ^X	14,76± 0,47* ^X	16,84± 0,55* ^X	21,16± 0,51*	17,21± 0,50* ^X	16,31± 0,57* ^X	20,71± 0,44*	14,54± 0,43* ^X	11,54± 0,46 ^X
	РФ+ ФМН	8,36± 0,34*	6,50± 0,35 ^X	8,60± 0,33*	9,56± 0,39*	9,0± 0,37*	10,63± 0,42* ^X	9,75± 0,41*	8,35± 0,32*	5,54± 0,36 ^X	6,06± 0,38 ^X
	%ФАД	72,7	65,8	63,2	63,8	70,2	61,8	62,6	71,3	72,4	65,6
Нирки	ЗФ	37,18± 0,82*	20,06± 0,66 ^X	24,57± 0,53* ^X	27,56± 0,62* ^X	29,60± 0,61* ^X	31,24± 0,72* ^X	28,74± 0,71* ^X	28,70± 0,69* ^X	19,43± 0,73 ^X	14,0± 0,36* ^X
	ФАД	24,24± 0,53*	11,76± 0,49 ^X	13,79± 0,48* ^X	15,60± 0,47* ^X	17,31± 0,55* ^X	19,48± 0,68* ^X	17,91± 0,56* ^X	17,62± 0,51* ^X	10,35± 0,81 ^X	7,75± 0,41* ^X
	РФ+ ФМН	12,94± 0,35*	8,30± 0,29 ^X	10,78± 0,32* ^X	11,96± 0,38*	12,29± 0,44*	11,76± 0,37*	10,83± 0,32* ^X	11,08± 0,38*	9,08± 0,37 ^X	6,25± 0,25* ^X
	%ФАД	65,2	58,6	56,1	56,6	58,5	62,3	62,3	61,4	53,3	55,3
Мозок	ЗФ	12,82± 0,42*	5,79± 0,33 ^X	9,65± 0,41* ^X	9,96± 0,43* ^X	11,85± 0,48*	12,21± 0,51*	10,19± 0,42* ^X	10,85± 0,42*	5,75± 0,38 ^X	4,83± 0,27* ^X
	ФАД	8,51± 0,37*	3,45± 0,29 ^X	5,31± 0,32* ^X	5,61± 0,34* ^X	7,41± 0,39*	8,72± 0,42*	6,12± 0,35* ^X	6,81± 0,25* ^X	3,44± 0,37 ^X	3,12± 0,25 ^X
	РФ+ ФМН	4,31± 0,32*	2,34± 0,31 ^X	4,34± 0,31*	4,35± 0,28*	4,44± 0,52*	3,49± 0,29*	4,07± 0,37*	4,05± 0,33*	2,31± 0,28 ^X	1,71± 0,22 ^X
	%ФАД	66,4	59,6	55,0	56,3	62,5	71,4	60,1	62,8	59,8	64,6

Захищена для ГАМК-вміщуючих препаратів

Орган	Показник	Контроль-1	Гіпоксія								
			Контроль-2	ГАМК	ГАМК+ВК	ПГ	ПГ+ВК	ПМ	ПМ+ВК	АГ	АГ+ВК
Серце	ЗФ	29,89± 0,68*	14,86± 0,52 ^x	20,71± 0,51* ^x	20,82± 0,50* ^x	31,78± 0,78*	29,56± 0,67*	25,63± 0,72* ^x	29,38± 0,82*	18,96± 0,73* ^x	13,07± 0,49* ^x
	ФАД	21,28± 0,65*	9,58± 0,31 ^x	14,14± 0,42* ^x	14,15± 0,43* ^x	20,88± 0,53*	19,89± 0,68*	15,85± 0,66* ^x	20,66± 0,87*	11,62± 0,52* ^x	8,65± 0,35 ^x
	РФ+ ФМН	8,61± 0,32*	5,28± 0,21 ^x	6,57± 0,28* ^x	6,67± 0,29* ^x	10,90± 0,55* ^x	9,67± 0,39*	9,78± 0,42*	8,72± 0,44*	7,34± 0,36*	4,42± 0,29* ^x
	%ФАД	71,2	66,3	68,3	67,9	65,7	67,3	61,8	70,31	61,3	66,1

Примітки: 1) * — відмінності від контролю-2 — достовірні, $p < 0,05$; 2) x — відмінності від контролю-1 — достовірні, $p < 0,05$.

Таблиця 2

Вплив ГАМК-вміщуючих препаратів, введених щурам окремо і разом з вітамінним препаратом, на вміст окиснених (О) і відновлених (В) форм нікотинамідних коферментів (в мкг/г тканини) в органах щурів після підгострої гіпобаричної (280 мм рт. ст. х 60 хв.) гіпоксії $n=8$

Орган	Показник	Контроль-1	Гіпоксія								
			Контроль-2	ГАМК	ГАМК+ВК	ПГ	ПГ+ВК	ПМ	ПМ+ВК	АГ	АГ+ВК
Печінка	В	225,4± 2,2*	277,8± 14,1 ^x	210,8± 16,1*	164,6± 17,7* ^x	212,7± 11,1*	210,0± 10,6*	225,6± 11,9*	210,3± 15,8*	188,3± 16,5* ^x	204,3± 15,7*
	О	326,9± 6,4*	191,1± 10,6 ^x	290,5± 11,2* ^x	368,3± 7,8* ^x	335,8± 13,9*	357,7± 11,9* ^x	318,4± 13,3*	359,5± 10,7* ^x	258,1± 9,7* ^x	247,8± 12,8* ^x
	О+В	552,3± 25,1*	468,9± 22,0 ^x	501,3± 27,8	533,9± 30,9	548,5± 23,9*	567,7± 26,6	544,0± 25,1*	569,8± 29,8	446,4± 27,3 ^x	452,1± 25,4 ^x

Закінчення таблиці 2

Орган	Показник	Контроль-1	Гіпоксія								
			Контроль-2	ГАМК	ГАМК+ВК	ПГ	ПГ+ВК	ПМ	ПМ+ВК	АГ	АГ+ВК
Нирки	В	162,5± 8,6*	209,5± 11,2 ^x	177,2± 9,2*	160,9± 8,9*	163,2± 8,1*	168,9± 7,6*	168,5± 8,8*	167,0± 10,0*	130,4± 7,4* ^x	139,0± 8,6*
	О	232,2± 9,2*	113,5± 10,2 ^x	192,8± 8,9* ^x	219,6± 12,4*	220,4± 13,1*	243,0± 11,4*	223,7± 2,2*	239,5± 13,2*	207,6± 11,4*	173,8± 8,3* ^x
	О+В	394,7± 15,6*	323,0± 19,1	370,0± 16,1	380,5± 18,1	383,6± 19,5*	412,9± 17,9*	392,2± 8,7*	406,5± 20,7	338,0± 16,8 ^x	312,8± 15,0 ^x
Мозок	В	98,6± 8,4*	133,5± 7,3 ^x	112,4± 7,5	105,6± 16,1	108,4± 7,5*	106,6± 14,4	110,2± 11,3	118,2± 16,8	109,2± 8,1*	107,3± 8,3
	О	141,0± 7,3*	76,4± 9,7 ^x	105,8± 8,7* ^x	120,6± 11,4*	127,8± 8,2*	130,7± 12,3*	103,6± 10,3* ^x	108,9± 9,5* ^x	103,0± 10,8 ^x	97,8± 10,3 ^x
	О+В	239,6± 13,7	210,9± 15,1	218,2± 14,4	226,2± 24,0	236,2± 13,9	237,3± 23,9	213,8± 19,2	227,1± 23,5	212,2± 16,9	205,2± 16,6
Серце	В	145,2± 8,1*	182,8± 10,3 ^x	176,3± 10,1 ^x	180,0± 9,1 ^x	188,4± 10,1 ^x	182,9± 11,6 ^x	187,8± 12,0 ^x	184,6± 9,1 ^x	151,1± 10,1*	179,7± 14,2
	О	290,6± 14,9*	111,2± 10,4 ^x	183,1± 12,4* ^x	215,8± 12,4* ^x	250,6± 14,0*	248,9± 12,8*	235,1± 11,9* ^x	257,7± 12,7*	153,3± 8,6* ^x	116,2± 10,7 ^x
	О+В	435,8± 20,2*	294,0± 18,4 ^x	359,4± 20,0* ^x	395,8± 18,7* ^x	439,9± 21,3*	431,8± 21,9*	423,9± 21,34*	442,3± 19,4*	304,4± 16,7 ^x	296,9± 22,2* ^x

Примітки: 1) * — відмінності від контролю-2 — достовірні, $p < 0,05$; 2) x — відмінності від контролю-1 — достовірні, $p < 0,05$.

За введення щурам ГАМК та ГАМК-вміщуючих препаратів (ПМ, ПГ, АГ) різною мірою збільшувався вміст окиснених нікотинамідних коферментів в органах щурів, вміст же відновлених нікотинамідних коферментів зменшувався. В усіх досліджуваних органах найбільший ефект спостерігався за введення щурам ПМ та ПГ. Дія АГ була більш слабкою, ніж ПГ і особливо ПМ.

Додання до пантогаму вітамінної суміші (ПГ+ВК) лише помірно підвищувало ефективність його дії, так само, як і препарат (ГАМК+ВК). Якщо порівнювати ефект самого пантогаму і комплексу (ВК+ПГ), то в більшості органів ефективність їх дії була однаковою.

За введення препарату (ПМ+ВК) вірогідно знижувався вміст відновлених форм у печінці і нирках. Ін'єкції тваринам препарату (АГ+ВК) не призводили до поліпшення впливу АГ на показники обміну нікотинової кислоти.

Висновки:

1. Підгостра гіпобарична (280 мм рт. ст.) гіпоксія викликає зниження рівня усіх форм флавінів та окиснених форм нікотинамідних коферментів.
2. Ін'єкції ГАМК-вміщуючих препаратів — пікамілону (ПМ) та пантогаму (ПГ) — виявляли значний захисний ефект до негативних впливів гіпоксії.
3. Спільне введення ПМ та ПГ разом із вітамінним препаратом (В₁, ФМН, нікотинова кислота) підсилювало захистну дію ГАМК-вміщуючих препаратів.
4. Захисна дія аскорбінату-ГАМК (АГ) та його сумісна дія з ВК за досліджуваного типу гіпоксії була мало ефективною.

Література

1. Хмелевский Ю. В., Поберезкина Н. Б. Витамины и возраст человека. — К.: Наукова думка, 1990. — 166 с.
2. Борец В. М. Метаболизм витаминов и их применение при ишемической болезни сердца // *Вопр. мед. химии.* — 1992. — Т. 38, № 4. — С. 37—42.
3. Карпов Л. М. Реализация специфической активности функционально связанных витаминов группы В, их производных и комплексов при различных состояниях организма: Дисс. д-ра биол. наук: 14.00.25. Одесса, 1994. — 505 с.
4. Активность маркерных ферментов клеточных мембран у крыс при адаптации к гипоксической гипоксии / Маньковская И. Н., Вавилова Г. Л., Харламова О. Н. и др. // *Укр. биохим. журн.* — 1997. — Т. 69, № 2. — С. 79—87.
5. 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.
6. Карпов Л. М., Шевченко Л. А., Полтавцева Н. В., Будняк О. К., Сорокін А. В. Вплив вітамінних препаратів на стійкість тварин до гіпоксії // *Вісник Одеського державного університету.* — Одеса: Астропринт, 1998. — Т. 2 — С. 136—140.
7. Будняк О. К., Сорокін А. В., Полтавцева Н. В., Карпов Л. М. Корируюча дія ГАМК — вміщуючих полівітамінних препаратів на енергетичні показники у щурів з серотоніно-

- вою ішемією мозку // Вісник Одеського національного університету. — Одеса: Астропринт, 2001. — Т. 6. Вип. 1. — С. 159—166.
8. Розанов А. Я., Трещинский А. И., Хмелевский Ю. В. Ферментативные процессы и их коррекция при экстремальных состояниях. — К.: Здоров'я, 1985. — 208 с.
 9. Хмелевский Ю. В. Взаимоотношения между витаминами при гипоксических состояниях. // Мат. Всесоюз. симп. "Межвитаминные взаимоотношения". — Гродно, 1976. — С. 184.
 10. 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.
 11. Пикамилон и регуляция нарушений мозгового кровообращения / Мирзоян Р. С., Ганьшина Т. С., Романычева Н. А., Семкина Г. А. // Пикамилон в современной неврологической и психиатрической практике (клинико-экспериментальные исследования). — М.: НПО "Витамины", 1994. — С. 23—27.
 12. Юденфренд С. Флуоресцентный анализ в биологии и медицине. М.: Мир, 1965 г. — С. 229—230.
 13. Экспериментальная витаминология / Под ред. Ю. М. Островского. — Минск: Наука и техника, 1979. — 551 с.
 14. Определение N1-метилникотинамида и никотиновых коферментов в биологических средах флуоресцентным методом / Коденцова О. А., Вржесинская А. А., Сокольников Т. Г. и др. // Вопросы питания. — 1992 г. — Т. 51, № 2. — С. 62—67.
 15. Рокицкий П. Ф. Биологическая статистика. — Минск: Высшая школа, 1967. — 326 с.

Л. М. Карпов, О. В. Запорожченко, О. К. Будняк, А. В. Сорокін

Одесский национальный университет им. И. И. Мечникова,

кафедра физиологии человека и животных,

кафедра биохимии

ул. Дворянская, 2, Одесса, 65026, Украина

e-mail: l_karpov@yandex.ru

ЗАЩИТНОЕ ДЕЙСТВИЕ ГАМК-СОДЕРЖАЩИХ И ВИТАМИННЫХ ПРЕПАРАТОВ НА УРОВЕНЬ ФЛАВИНОВЫХ И НИКОТИНАМИДНЫХ КОФЕРМЕНТОВ У КРЫС С ПОДОСТРОЙ ГИПОБАРИЧЕСКОЙ ГИПОКСИЕЙ

Резюме

Изучено влияние подострой гипобарической гипоксии (280 мм рт. ст.) на содержание флавиновых и никотинамидных коферментов в органах крыс. Показано, что такая гипоксия вызывает снижение уровня всех форм флавинов и окисленных форм никотинамидных коферментов. Защитное действие ГАМК-содержащих препаратов — пикамилона и пантогама — было эффективным, а совместное их введение вместе с витаминным препаратом (В₁, ФМН, никотиновая кислота) увеличивало этот эффект. Защитное действие аскорбината-ГАМК и его сочетание с витаминным препаратом при этом типе гипоксии было незначительным.

Ключевые слова: рибофлавин, никотинамидные коферменты, витамины.

L. M. Karpov, O. V. Zaporozhchenko, O.K. Budnyak, A. V. Sorokin

I. I. Mechnikov's Odessa National University,
Department of Human and Animals Physiology,
Department of Biochemistry,
Dvoryanskaya Str., 2, Odessa, 65026, Ukraine
e-mail: l_karpov@yandex.ru

**THE ACTION OF PROTECTION OF GABA-CONTAINING
PREPARATIONS AND COMPLEX OF VITAMINS ON FLAVIN AND
NIKOTINAMID COENZYMES CONCENTRATIONS IN THE RATS
WITH PARASHARP GIPOBARIC HYPOXIA**

Summary

The effect of parasharp gipobaric (280 mm. m. cl.) hypoxia on flavin and nikotinamid coenzymes concentrations in rats was studied. It was shown that parasharp gipobaric hypoxia causes the reduction of level of all flavin forms and oxidized forms of nikotinamid coenzymes. The defense action of GABA-containing preparation — Picamilone and Pantogam — was efficient, but their injections together with complex of vitamins (B₁, FMN, nicotic acid) increase this effect. The defensive action of ascorbic-GABA and its combination with complex of vitamins was non-effective under this type of hypoxia.

Keywords: riboflavin, nikotinamid coenzymes, vitamin complex.