

ОСОБЛИВОСТІ АНТИОКСИДНОЇ ДІЇ ПІРАЦЕТАМУ В ДОСЛІДАХ IN VITRO

Р.В. Луценко

Українська медична стоматологічна академія, м. Полтава

Досліджено вплив пірацетаму (10^{-2} , 10^{-1} і 1 мг/г тканини) на динаміку процесів перекисного окиснення ліпідів і антиоксидний захист у гомогенатах печінки щурів in vitro. Показано, що препарату притаманні антиоксидні властивості, які найбільше виражені в концентрації 10^{-1} мг/г тканини.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: гепатоцити, перекисне окиснення ліпідів, антиоксидний захист, пірацетам.

ВСТУП. Більшість патологічних процесів у печінці призводять до розвитку окиснювального стресу, що дає підстави використовувати з метою корекції препарати, для яких характерна антиоксидна дія. До таких засобів належить ноотропний препарат пірацетам [1].

Метою нашої роботи було вивчення впливу різних концентрацій пірацетаму на динаміку процесів ПОЛ і стан ферментативної ланки антиоксидного захисту в гомогенатах печінки in vitro.

МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ. У дослідах використовували 10% гомогенати печінки білих щурів, у яких досліджували спонтанне та індуковане ПОЛ і його корекцію пірацетамом. У контрольних пробах ПОЛ ініціювали шляхом додавання в модельну систему водного розчину $\text{FeSO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$ до кінцевої концентрації 10 мМ [7]. Гомогенат інкубували при температурі 37°C, постійно струшуючи. Проби відбирали на початку інкубації, а також на 45-й і 90-й хв її проведення. Для корекції індукованого ПОЛ використовували пірацетам, додаючи його в інкубаційне середовище з розрахунку 10^{-2} , 10^{-1} і 1 мг/г тканини. Діапазон концентрацій було обрано з урахуванням активності препарату in vivo [2]. У модельній системі визначали вміст проміжних продуктів ПОЛ, які реагують із 2-тіобарбітуровою кислотою (ТБКАП) [4]. Стан антиоксидного захисту аналізували за динамікою змін активності супероксиддисмутази (СОД) [8] і каталази [5]. Статистичну обробку результатів проводили з використанням t-критерію Стьюдента.

РЕЗУЛЬТАТИ Й ОБГОВОРЕННЯ. Показано, що спонтанне окиснення гомогенатів печінки протягом 45-ї хв інкубації підвищило вміст ТБКАП у 2,7 раза ($p < 0,001$), протягом 90-ї хв – у 4 рази ($p < 0,001$), порівняно з початковим значенням (табл. 1). Активність СОД на 45-й хв суттєво не змінилась, а наприкінці 90-ї – зменшилась у 2 рази, порівняно з вихідним значенням ($p < 0,002$). На цьому фоні активність каталази в гомогенатах печінки на 45-й хв зросла в 1,4 раза ($p < 0,05$), тоді як на 90-й – в 1,8 раза ($p < 0,001$), порівняно з базальною активністю.

Додавання індуктора в модельну систему стимулювало ПОЛ, тобто вміст ТБКАП на 45-й хв підвищився в 3,5 раза ($p < 0,001$), а на 90-й – збільшився в 5 разів ($p < 0,001$), порівняно з вихідним значенням (табл. 1). За цих умов активність СОД на 45-й хв знизилась в 1,3 раза, а на 90-й – була в 2,5 раза нижчою за базальне значення ($p < 0,001$). Активність каталази на 45-й хв не зазнала істотних змін, однак наприкінці інкубації зменшилась у 2,5 раза ($p < 0,001$).

Порівняння процесів стимульованої періоксидації зі спонтанним окисненням гомогенатів показало, що концентрація проміжних продуктів ПОЛ в усі строки спостережень була вищою в разі індукованого ПОЛ. За цих умов нижча активність СОД на 45-й хв може пояснюватись гальмуванням фермер надлишком субстрату або його виснаженням.

Таблиця

Вплив пірацетаму на процеси пероксидації, активність СОД і каталази в гомогенатах печінки ($M \pm m$; $n=7$)

Групи дослідів	ТБКАП, нмоль/г			СОД, % інгібування			Каталаза, ммоль/хв		
	Базальний рівень	45 хв	90 хв	Базальний рівень	45 хв	90 хв	Базальний рівень	45 хв	90 хв
Спонтанне окиснення	121,0 \pm 7,7	329 \pm 32*	492 \pm 34**	66,4 \pm 4,9	72,2 \pm 3,9	32,6 \pm 6,4**	2,18 \pm 0,18	3,06 \pm 0,2*	3,95 \pm 0,28**
Контроль (індукція)	126,0 \pm 7,0	436 \pm 27*	622 \pm 44**	63,7 \pm 5,0	51,2 \pm 5,5	26,2 \pm 4,5**	2,16 \pm 0,18	2,22 \pm 0,15	3,96 \pm 0,14**
P_{1-2}	-	<0,05	<0,05	-	<0,02	-	-	<0,05	<0,001
Пірацетам 10^{-2} мг/г	120,0 \pm 10,3	297 \pm 15*	424 \pm 27**	65,3 \pm 5,8	50,6 \pm 5,2	37,4 \pm 4,1*	2,11 \pm 0,23	3,89 \pm 0,26*	2,50 \pm 0,29
P_{2-3}	-	<0,01	<0,01	-	-	<0,1	-	<0,001	<0,002
Пірацетам 10^{-1} мг/г	125,0 \pm 11,6	284 \pm 15*	359 \pm 15**	68,1 \pm 6,1	89,0 \pm 4,7*	47,8 \pm 6,7**	2,21 \pm 0,21	3,63 \pm 0,34*	1,85 \pm 0,23
P_{2-4}	-	<0,002	<0,001	-	<0,001	<0,05	-	<0,01	<0,01
Пірацетам 1 мг/г	122,0 \pm 9,2	387 \pm 20*	500 \pm 49**	64,7 \pm 5,4	54,4 \pm 6,2	33,8 \pm 4,9**	2,14 \pm 0,19	2,47 \pm 0,33	1,38 \pm 0,18**
P_{2-5}	-	<0,25	<0,1	-	-	-	-	-	<0,1

Примітка. 1. $P > 0,25$ у таблиці не наведено;

2. * - достовірні відмінності між базальним рівнем і показниками на 45 хв інкубації;

3. ** - достовірні відмінності між базальним рівнем і показниками на 90 хв інкубації.

Аналогічне пояснення можна застосувати й стосовно динаміки каталазної активності в пробах з індукованим ПОЛ.

Додавання в модельну систему пірацетаму а концентрації 10^{-2} мг/г зменшило вміст ТБКАП у 1,5 раза як на 45-й хв, так і на 90-й хв інкубації, порівняно з контролем (табл. 1). На цьому фоні активність СОД через 45 хв не змінилась, а в кінці інкубації мала тенденцію до підвищення. Активність каталази на 45-й і 90-й хв зросла в 1,75 та і 2,6 раза.

Пірацетам у концентрації 10^{-1} мг/г тканини знижував накопичення інтермедіатів ПОЛ на 45-й хв у 1,5 раза, а на 90-й хв. – у 1,7 раза, а також достовірно підвищував активність СОД протягом усього періоду інкубації. Це супроводжувалось збільшенням активності каталази в суспензії

гепатоцитів на 45-й хв. у 1,6 раза, а на 90-й хв – у 1,9 раза, порівняно з контролем (табл. 1).

Додавання пірацетаму до інкубаційного середовища з розрахунку 1 мг/г тканини печінки не впливало на вміст ТБКАП на 45-й хв досліджу. На 90-й хв спостерігалась тенденція до зменшення концентрації цих речовин, порівняно з індукцією без препарату. За цих умов активність СОД суттєво не змінювалась під час усього періоду інкубації. Відмічалась лише тенденція до підвищення активності каталази на 90-й хв експерименту, порівняно з гомогенатами без пірацетаму.

Таким чином, пірацетам, взятий із розрахунку 10^{-2} та 10^{-1} мг/г тканини, зменшував приріст ТБКАП під час усього періоду інкубації і стимулював антиоксидний захист у клітинах печінки, підвищуючи активність СОД і каталази. Найбільш ефективно пірацетам попереджав розвиток надлишкової пероксидації в концентрації 10^{-1} мг/г тканини. Зменшення вмісту проміжних продуктів ПОЛ у гомогенатах печінки під впливом пірацетаму, на нашу думку, пов'язане з безпосередньою мембранозахисною дією препарату, тобто його здатністю стабілізувати фосфоліпиди мембран, підвищуючи їх плинність [3].

Збільшення концентрації пірацетаму в гомогенатах до 1 мг/г тканини знижувало ефективність препарату, що характерно й для інших низькомолекулярних антиоксидантів [1]. Отримані нами результати узгоджуються з літературними даними, які свідчать про наявність дозозалежного ефекту пірацетаму, наприклад стосовно мітотичної активності та розетко-утворювальної функції лімфоцитів *in vitro* [6].

ВИСНОВКИ.

1. Пірацетам в умовах модельної системи на основі гомогенатів печінки проявляє антиоксидні властивості.

2. Антиоксидний вплив пірацетаму на клітини печінки має дозозалежний характер і максимально виражений у концентрації 10^{-1} мг/г тканини.

ЛІТЕРАТУРА

1. Абрамченко В.В. Антиоксиданти и антигипоксанти в акушерстве (Оксидативный стресс в акушерстве и его терапия антиоксидантами и антигипоксантами). - СПб.: Издательство ДЕАП, 2001. - 400 с.

2. Воронина Т.А., Молодавкин Г.М., Борликова Г.Г. и др. Ноотропные и анксиолитические свойства различных доз пирацетама // Эксперим. и клин. фармакол. - 2000. - 63, № 2. - С. 9-11.

3. Воронина Т.А., Середенин СБ. Ноотропные препараты. Достижения и новые проблемы // Эксперим. и клин. фармакол. - 1998. - 61, №4. - С. 3-9.

4. Гаврилов В.Б., Гаврилова А.Р., Мажуль Л.М. Анализ методов определения продуктов перешенного окисления липидов в сыворотке крови по тесту с тиобарбитуровой кислотой // Вопр. мед. хим. - 1987. - 33, №1. - С. 118-122.

5. Королук М.А., Иванова Л.И., Майорова И. Токарев В.Е. Метод определения активной каталазы // Лаб. дело. - 1988. - № 1. - С. 16-19.

6. Костинская Н.Е. Влияние малых доз ноотропных средств на розеткообразующую функцию лимфоцитов // II Національний з'їзд фармакологів України: Тез. доп. - Дніпропетровськ, 2001. - С. 129.

7. Кузьменко Д.И., Лаптев Б.И. Оценка резервов липидов сыворотки крови для перекисного окисления в динамике окислительного стресса у крыс // Вопр: мед.-хим. - 1999. - 45, №1. - С. 47-52.

8. Сирота Т.В. Новый подход в исследованиях процесса аутоокисления адреналина и использование его для измерения активности супероксиддисмутазы // Вопр. мед. хим. - 1999. - 45, №3. - С. 263-272.

ОСОБЕННОСТИ АНТИОКСИДНОГО ДЕЙСТВИЯ ПИРАЦЕТАМА В ОПЫТАХ IN VITRO

Р.В. Луценко

Украинская медицинская стоматологическая академия, г. Полтава

Резюме

Изучено влияние пирацетама (10^{-2} , 10^{-1} и 1 мг/г ткани) на динамику процессов перекисного окисления липидов и антиоксидную защиту в гомогенатах печени крыс in vitro. Показано, что препарат обладает антиоксидными свойствами, которые наиболее выражены в концентрации 10^{-1} мг/г ткани.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: гепатоциты, перекисное окисление липидов, антиоксидная защита, пирацетам.

PECULIARITIES OF PIRACETAM ANTIOXIDANT EFFECT IN EXPERIMENTS IN VITRO

R.V. Lutsenko

Ukrainian medical stomatological academy, Poltava

Summary

It was studied the influence of Piracetam (10^{-2} , 10^{-1} and 1 mg/g of tissue weight) on dynamics of lip peroxidation and antioxidant defense in rat liver homogenates in vitro. Piracetam was shown to have direct antioxidant effect, maximally expressed in concentration 10^{-1} mg/g of tissue weight.

KEY WORDS: hepatocytes, lipid peroxidation, antioxidant defense, piracetam.