

Л. Т. Киричок, А. В. Перепелиця, Р. О. Кальчук

Антиоксидантна та стреспротекторна дія пірацетаму за умов моделювання хірургічної травми та запалення слизової оболонки порожнини рота

Харківський національний медичний університет

ДУ «Інститут загальної та невідкладної хірургії НАМН України», м. Харків

Ключові слова: пірацетам, моделювання стресу, лапаротомія, запалення слизової оболонки порожнини рота, антиоксидантна активність, стреспротекція

Останніми роками пірацетам, відомий ноотропний засіб [1], широко досліджується як препарат метаболічної дії [2]. Серед нейрометаболічних ефектів пірацетаму увагу привертають його антиоксидантні властивості, що попереджають розвиток оксидативного стресу, запобігаючи збудженню стрес-стимулюючих систем організму [3, 4]. Адже саме з порушення окиснювальної рівноваги в організмі розпочинається виникнення типових нейрогормональних та соматичних ознак емоційного стресу [5]. Разом із тим, застосування пірацетаму в комплексній терапії у випадках, що потребують невідкладної допомоги (порушення мозкового кровообігу, черепно-мозкова травма, хірургічне втручання та ін.), патогенетично пов'язано з наданням стреспротекторного впливу, необхідного для захисту від емоційної напруги, що виникає в будь-якій клінічній ситуації. Таке припущення має суттєве практичне значення, тим більше, що пірацетаму властивий антистресовий ефект щодо дії різних несприятливих факторів [1–4].

Мета роботи – виявлення в експерименті сполучення антиоксидантної та стреспротекторної дії пірацетаму за умов моделювання патології стресового генезу – хірургічної травми та запалення слизової оболонки порожнини рота.

Матеріали та методи. Роботу виконано на 36 безпородних статевозрілих білих щурах обох статей вагою 200–250 г з додержанням сучасних вимог біоетики (Страсбург, 1986 р., Київ, 2001 р.,

2003 р.). Тварин було розподілено по 6 особин у 3 групи кожної серії: 1 – інтактний контроль, 2 – модельна патологія, 3 – застосування пірацетаму на фоні патології. Дві серії дослідів – це використання двох моделей патології, що супроводжуються емоційною напругою з ознаками стресу [6, 7] – лапаротомія та запалення слизової оболонки порожнини рота (СОПР).

Лапаротомію, як модель хірургічного стресу, виконували за асептичних умов на наркотизованих тіопенталом натрію (60 мг/кг внутрішньочеревинно) тваринах з подальшим накладанням шарами швів.

Запалення слизової оболонки порожнини рота (СОПР) відтворювали так само під тіопенталовим наркозом шляхом 5-хв втирання 4 % розчину натрію гідроксиду в щелепно-альвеолярну складку на рівні кликів.

Показниками емоційно-стресової напруги були такі, що відбивають стан гіпоталамо-гіпофізарно-наднирникової системи (ГГНС): вагові коефіцієнти (ВК) зобної залози, селезінки та наднирників, уміст у них аскорбінової кислоти (АК), рівень кортизолу та кількість еозинофілів у крові, стан слизової оболонки шлунка (СОШ) [8]. Стан окиснювальної рівноваги оцінювали за вмістом у крові й ткани СОПР продуктів ПОЛ – дієнових кон'югатів (ДК) і малонового діальдегіду (МДА), за активністю антиоксидантних ферментів – супероксиддисмутази (СОД) і каталази (КЛ), за сумарним умістом метаболітів оксиду азоту (NO) та SH-груп, що також пов'язані з антиоксидантним захистом [9].

Пірацетам вітчизняного виробництва (20 % розчин в ампулах, «Галичфарм», Україна) вводили щурам за 60 хв до

закінчення моделювання патології одноразово внутрішньошлунково в дозі 250 мг/кг, що апробована в експериментальних роботах як захисна за різних екстремальних умов [2, 9, 10].

Цифровий матеріал оцінювали статистично порівняно з інтактним контролем і патологією методом варіаційного ряду за тестом t-Ст'юдента з поправкою Бонфероні [11].

Результати та їх обговорення. Дані, одержані за умов лапаротомії (табл. 1), свідчать про те, що моделювання хірургічного втручання супроводжується системною стресовою реакцією з боку ГГНС. Її типовими проявами є: перерозподілення клітинних форм лімфоїдних органів, про що свідчить зменшення ВК зобної залози й селезінки; активізація діяльності кори наднирників, що видно з їхньої гіпертрофії, із зменшенням у них умісту АК; підвищення рівня кортизолу в крові; еозинопенія, тісно пов'язані з інтенсивністю глюкостероїдогенезу та порушенням трофіки СОШ, що сягає $2,2 \pm 0,31$ бала при відсутності в контролі [10].

При моделюванні хірургічного втручання в організмі щурів нейрогормональні зміни супроводжуються окиснювальним стресом, який проявляється підвищенням у крові рівня продуктів ПОЛ у вигляді збільшення ДК і МДА. Про пору-

шення окиснювальної рівноваги в бік переважання прооксидантних процесів свідчить також збільшення в крові сумарних метаболітів NO та одночасне зменшення вмісту SH-груп, зниження активності СОД і КЛ, тобто ослаблення ферментативного та неферментативного антиоксидантного захисту організму [12], що спостерігається за умов досліду (табл. 1).

Уведення пірацетаму за умов лапаротомії захищає тварин від дії несприятливого фактора. Це знайшло відображення в тому, що більшість змінних під впливом лапаротомії показників відновлюються, хоча й не повністю, а деякі: ВК тимуса, трофіка СОШ і ДК крові, – зберігаються на рівні інтактного контролю. Як видно з даних таблиці 1, за умов експериментальної моделі хірургічної травми стреспротекторна та антиоксидантна дії пірацетаму сполучаються, стабілізуючи нейрогормональну регуляцію та врівноваженість прооксидантних та антиоксидантних процесів у відповідь на емоційно-стресове ушкодження.

Використана в роботі модель запалення СОПР порівняно з лапаротомією супроводжується менш виразними емоційно-стресовими порушеннями. З боку ГГНС відмічається зниження вмісту АК у наднирниках і підвищення рівня кортизолу в крові, що не призводить до

Таблиця 1

Показники стреспротекторної та антиоксидантної дії пірацетаму за умов лапаротомії в щурів

Показник	Інтактний контроль	Лапаротомія	Пірацетам + лапаротомія
ГГНС			
ВК тимуса	$0,193 \pm 0,01$	$0,149 \pm 0,01^*$	$0,171 \pm 0,01^{**}$
ВК правого наднирника	$0,020 \pm 0,001$	$0,032 \pm 0,002^*$	$0,0290 \pm 0,0001^*$
ВК лівого наднирника	$0,021 \pm 0,001$	$0,040 \pm 0,001^*$	$0,028 \pm 0,001^{***}$
ВК селезінки, %	$0,598 \pm 0,010$	$0,295 \pm 0,01^*$	$0,423 \pm 0,01^{***}$
АК наднирників, мг %	$461,3 \pm 6,9$	$341,3 \pm 10,8^*$	$398,3 \pm 10,8^{***}$
Кортизол крові, нмоль/л	$50,3 \pm 1,4$	$116,9 \pm 1,5^*$	$74,8 \pm 1,4^{***}$
Еозинофіли, 10^3 /л	$266,0 \pm 5,5$	$104,2 \pm 3,9^*$	$161,2 \pm 2,9^{***}$
Стан СОШ, бал	0	$2,20 \pm 0,31^*$	$1,30 \pm 0,21^*$
ПОЛ-АОЗ (кров)			
ДК, ммоль/л	$9,28 \pm 0,20$	$11,17 \pm 0,30^*$	$10,89 \pm 0,10^*$
МДА, мкмоль/л	$17,9 \pm 0,3$	$44,2 \pm 0,9^*$	$28,9 \pm 1,5^{***}$
NO (сум.), мкмоль/л	$34,1 \pm 1,7$	$84,8 \pm 1,6^*$	$49,4 \pm 2,0^{***}$
SH-гр, мкмоль/л	$6,7 \pm 0,3$	$3,9 \pm 0,2^*$	$5,1 \pm 0,3^{***}$
СОД, у.о.	$5,8 \pm 0,1$	$3,9 \pm 0,2^*$	$4,9 \pm 0,2^{***}$
КЛ, у.о.	$4,5 \pm 0,1$	$2,7 \pm 0,1^*$	$4,1 \pm 0,1^{***}$

Примітка. Тут і в табл. 2, 3: $*P \leq 0,05$ порівняно з інтактним контролем; $**P \leq 0,05$ порівняно з патологією.

гіпертрофії наднирників (табл. 2). Вагові коефіцієнти лімфоїдних органів зберігаються на інтактному рівні, а кількість еозинофілів крові та трофіка СОШ змінюються типово для стресу.

Стан системи окиснювальної рівноваги порушується більш суттєво і стоюється як про-, так і антиоксидантного компонентів. Підвищення вмісту продуктів ПОЛ сполучається із типовими змінами сумарних метаболітів NO і SH-груп крові та із зниженням активності антиоксидантних ферментів.

За цих експериментальних умов введення пірацетаму частково запобігає виникненню нейрогормональної стимуляції стресової реакції, статистично достовірно збільшується лише рівень АК у наднирниках, який не досягає контрольного значення. Більш виразною була дія пірацетаму щодо показників ПОЛ та АОЗ. Майже всі вивчені показники стану

цієї системи, за виключенням ДК, частково відновлюють своє значення.

Як видно, показники ПОЛ-АОЗ частково відновлюються під впливом пірацетаму і, вочевидь, визначають більшу стійкість нейрогормональної регуляції стресу та його наслідків. Це може бути пов'язано із внутрішньоклітинним відновленням окиснювального метаболізму, у тому числі і в лімфоїдних клітинах тимуса, селезінки, крові, що відмічалось під впливом препаратів з антистресовою активністю із різних фармакологічних груп, включаючи й ноотропи [13]. У наших дослідках за умов запалення антиоксидантну дію пірацетаму спостерігали не тільки в крові, але й у тканині СОПР. Як видно з даних таблиці 3, вона виявляється за показниками вмісту продуктів ПОЛ, SH-груп, активністю СОД та КЛ.

Таким чином, можна вважати, що стресове пошкодження, як і фармаколо-

Таблиця 2

Стреспротекторна та антиоксидантна дія пірацетаму за умов моделювання запалення слизової оболонки порожнини рота в щурів

Показник	Інтактний контроль	Запалення СОПР	Пірацетам+ запалення СОПР
ГГНС			
ВК тимуса	0,146 ± 0,009	0,123 ± 0,01	0,128 ± 0,01
ВК правого наднирника	0,019 ± 0,001	0,022 ± 0,001	0,025 ± 0,001*
ВК лівого наднирника	0,020 ± 0,001	0,021 ± 0,001	0,026 ± 0,003
ВК селезінки	0,539 ± 0,020	0,535 ± 0,020	0,453 ± 0,020*
АК наднирників, мг %	410,0 ± 13,1	303,8 ± 13,0*	340,0 ± 6,6*
Кортизол крові, нмоль/л	44,5 ± 0,8	56,2 ± 0,9*	62,8 ± 1,3***
Еозинофіли, 10 ³ /л	218,2 ± 6,8	182,2 ± 4,9*	104,2 ± 2,6***
Стан СОШ, бал	0	2,0 ± 0,3*	1,0 ± 0,2***
ПОЛ-АОЗ (кров)			
ДК, ммоль/л	12,9 ± 0,3	33,3 ± 1,6*	23,9 ± 1,5**
МДА, мкмоль/л	7,3 ± 0,2	8,4 ± 0,3*	8,9 ± 0,2*
NO (сум.), мкмоль/л	29,1 ± 1,7	58,6 ± 1,3*	44,4 ± 2,0***
SH-гр., мкмоль/л	5,69 ± 0,20	3,42 ± 0,20*	4,13 ± 0,20***
СОД, у.о.	4,8 ± 0,1	3,1 ± 0,1*	3,9 ± 0,2***
КЛ, у.о.	3,5 ± 0,1	2,0 ± 0,2*	3,1 ± 0,2**

Таблиця 3

Показники стану ПОЛ та антиоксидантного захисту в слизовій оболонці порожнини рота щурів за умов запалення та застосування пірацетаму

Показник	Інтактний контроль	Запалення СОПР	Пірацетам+ запалення СОПР
ДК, ммоль/г	13,5 ± 0,7	22,8 ± 1,2*	20,1 ± 0,5*
МДА, мкмоль/г	7,6 ± 0,2	12,4 ± 0,8*	8,3 ± 0,2***
NO (сум.), мкмоль/г	20,6 ± 1,4	52,5 ± 1,5*	40,3 ± 1,3***
SH-гр., мкмоль/г	5,7 ± 0,2	3,3 ± 0,2*	4,8 ± 1,1
СОД, у.о.	5,06 ± 0,20	3,7 ± 0,20*	4,39 ± 0,30
КЛ, у.о.	3,68 ± 0,2	2,15 ± 0,1*	2,94 ± 0,2**

гічний захист від нього відбуваються, у першу чергу, за участю саме таких чутливих реакцій, як регуляція окиснювальної рівноваги, тому показники стану системи ПОЛ-АОЗ, на нашу думку, можуть бути біохімічними маркерами фармакологічного захисту від емоційного напруження.

Висновки

1. Встановлено, що за умов моделювання хірургічної травми та гострого запалення слизової оболонки порож-

нини рота в щурів пірацетам (250 мг/кг одноразово в/шлунково) проявляє антиоксидантну й стреспротекторну дію, з яких перша проявляється більш чітко, незалежно від ступеня прояву стресової напруги.

2. Отримані результати свідчать про доцільність застосування пірацетаму як препарату супроводу при хірургічних втручаннях та патології запального генезу для корекції емоційно-стресорного впливу.

1. Ноотропні засоби / Грігорова І. А., Звягінцева Т. В. (ред.) [та ін.]. – Харків: «Контраст», 2005. – 167 с.
2. Метаболитотропные препараты / Мазур И. А., Чекман И. С., Беленичев И. Ф. [и др.]. – Запорожье, 2007. – 309 с.
3. Бурчинский С. Г. Пирацетам: механизмы действия и перспективы применения новых лекарственных форм / Бурчинский С. Г. // Журнал практического врача. – 2002. – № 3. – С. 10–13.
4. Карнаух Э. В. Антистрессовая кардиопротекция / Карнаух Э. В. // Эксперим. і клінічна медицина. – 2005. – № 1. – С. 58–64.
5. Киричок Л. Т. Молекулярные основы окислительного стресса и возможности его фармакологической регуляции / Киричок Л. Т., Зубова Е. О. // Междунар. мед. журнал (Харьков). – 2004. – № 1. – С. 144–148.
6. Перепелица А. В. Сравнительная активность современных антиоксидантов в условиях экспериментального хирургического стресса / Перепелица А. В., Горбач Т. В., Киричек Л. Т. // Эксперим. і клінічна медицина. – 2005. – № 4. – С. 30–33.
7. Корж В. И. Нейрогормональные и метаболические показатели воспаления слизистой оболочки полости рта у крыс в условиях иммобилизационного стресса / Корж В. И., Кальчук Р. О. // Междунар. журнал прикладных и фундаментальных исследований. – 2012. – № 1. – С. 62–63.
8. Доклінічні дослідження лікарських засобів: методичні рекомендації; за ред. О. В. Стефанова. – К. : Авіцена, 2001. – С. 457–471.
9. Лабораторные методики для изучения состояния антиоксидантной системы и уровня перекисного окисления липидов / Щербань Н. Г., Горбач Т. В., Гусева Р. Н. [и др.]. – Харьков : ХГМУ, 2004. – 36 с.
10. Киричек Л. Т. Стресспротекторы в эксперименте и в клинике / Киричек Л. Т. – Харьков: ЦПП «Контраст», 2008. – 302 с.
11. Гланц С. Медико-биологическая статистика: пер. с англ / С. Гланц. – М. : Практика, 1998. – 459 с.
12. Звягінцева Т. В. Роль метаболитов оксида азота в механизмах развития экспериментального ожога / Звягінцева Т. В., Кривошапка А. В., Желнин Е. В. // Эксперим. і клінічна медицина. – 2011. – № 2 (51). – С. 5–9.
13. Важничая Е. М. Ноотропы и система крови в условиях стресса / Е. М. Важничая, Т. А. Девяткина. – Полтава: Полимет, 2002. – 156 с.

Л. Т. Киричек, А. В. Перепелица, Р. О. Кальчук

Антиоксидантное и стресспротекторное действие пирацетама в условиях моделирования хирургической травмы и воспаления слизистой оболочки полости рта

При моделировании хирургической травмы и воспаления слизистой оболочки полости рта у крыс показано наличие у пирацетама антиоксидантного действия, более выраженного, чем сочетавшегося с ним стресспротекторного по состоянию нейрогормональной активности. Поэтому показатели состояния системы ПОЛ-АОЗ могут быть биохимическими маркерами фармакологической защиты от эмоционального напряжения.

Ключевые слова: пирацетам, моделирование стресса, лапаротомия, воспаление слизистой оболочки полости рта, антиоксидантная активность, стресспротекция

L. T. Kirichek, A. V. Perepelitsa, R. O. Kalchuk

Antioxidant and stressprotective effects of piracetam under modeling of surgical trauma and inflammation of oral mucosa

Under modeling of surgical trauma (laparotomy) and inflammation of oral mucosa on rats an antioxidant and stressprotective effects of piracetam were revealed. On the base of experimental data antioxidant effect of piracetam was more pronounced then its stressprotective action evaluated on parameters of neurohumoral activity. Thus the parameters of lipoperoxidation and antioxidant defense may be used as biochemical markers of pharmacological stressprotection.

Key words: piracetam; laparotomy; stress modeling; inflammation of oral mucosa; antioxidant activity; stressprotection

Надійшла: 25.10.2012 р.

Контактна особа: Киричок Людмила Трохимівна, доктор медичних наук, професор, кафедра фармакології та медичної рецептури, Харківський національний медичний університет, просп. Леніна, 4, м. Харків, 61022. Тел.: +38 0 67 830 16 46. Електронна пошта: tana_zv@list.ru