

нуломоноцитопоза. В последующем она обусловлена повторными выбросами клеток в кровь и активацией гемопоэза, главным образом моно- и лимфоцитопоза, по-видимому, обусловленными необходимостью макрофагально-лимфоцитарной инфильтрации очага в связи с хронизацией карагиненового воспаления. С увеличением количества выбросов количество выходящих клеток и активация гемопоэза уменьшаются, видимо, в связи с ослаблением интенсивности воспаления. К окончанию эксперимента (на двадцать первые – двадцать восьмые сутки) наблюдается очередной виток активации гемопоэза. Результаты иммуногистохимического выявления клеток также в целом соответствуют данным морфологического определения клеточного состава костного мозга.

**Вывод.** При экспериментальном остром инфекционном воспалении у крыс, клеточный состав костного мозга претерпевает разный характер изменений.

**Перспективы дальнейших исследований.** Изучение этой проблемы даст новые научные факты для понимания интимных механизмов патогенеза воспаления.

**Литература.** 1. Клименко И.А., Шевченко А.Н. Клеточный состав костного мозга при подкожном карагиненовом асептическом воспалении у крыс в динамике // Клініч. та експерим. патологія. – 2004. – № 1. – С. 44-48 2. Дыгай А.М., Клименко И.А. Воспаление и гемопоэз. – Томск: Изд-во Томск. ун-та, 1992. – 276 с.

## THE CELL CONTENT OF THE BONE MARROW WITH INFECTIOUS INFLAMMATION IN RATS IN DYNAMICS

*N.A.Klimenko, A.N.Shevchenko*

**Abstract:** It has been established on a model of an acute inflammatory infection in rats that changes of the cell content of the osseous tissue have a phasic character that is connected with the entry of cells into the blood and a hemopoietic activation, predominantly granulomonocytopoiesis. The changes in the amount of other bone marrow cells reflect the total dynamics of phenomena in the bone marrow. The content of immature granulocytes approximates the initial value on the 14-th day, the blast cell content - on the 21 day. A gradual recovery of the number of mature granulocytes, lymphocytes, erythroid cells is observed, although on the 28-th day their amount is still significantly altered. The results of immunohistochemical cell detection, on the whole, correspond to the findings of the morphological evaluation of the cell content in the bone marrow.

**Key words:** inflammation, bone marrow, cellular content.

State Medical University (Kharkiv)

Buk. Med. Herald. – 2004. – Vol.8, №3. - P.160-164

Надійшла до редакції 6.04.2004 року

УДК 616.831 – 001.8 – 085.225

*О.Г.Кметь*

## ВПЛИВ РІЗНИХ ДОЗ ПІРАЦЕТАМУ НА СТАН ПРООКСИДАНТНО-АНТИОКСИДАНТНОЇ РІВНОВАГИ ГОЛОВНОГО МОЗКУ ЗА ГОСТРОЇ ГІПОКСІЇ

Кафедра фармакології та фармації (зав. - проф. І. І. Заморський)  
Буковинської державної медичної академії

**Резюме.** В експериментах на щурах вивчали вплив різних доз пірацетаму на показники прооксидантно-антиоксидантної системи головного мозку за умов гострої гіпоксії. Встановлено, що введення досліджуваного лікарського засобу в дозі 200 мг/кг запобігає

© О.Г.Кметь, 2004

активації пероксидного окиснення ліпідів та нормалізує стан антиоксидантної рівноваги у тканинах головного мозку лабораторних білих щурів.

**Ключові слова:** пірацетам, гостра гіпоксія, прооксидантно-антиоксидантна рівновага, головний мозок.

**Вступ.** Церебральна патологія є однією з головних причин високої смертності та інвалідації населення [11]. Відомо, що в основі прогресування порушення функції головного мозку лежить гіпоксія, яка супроводжується активацією процесів пероксидного окиснення ліпідів [7]. Останнім часом чітко визначена можливість запобігання гіпоксичному пошкодженню тканин дією антиоксидантів [1].

Як відомо, основним ефектом ноотропів є здатність покращувати когнітивні функції, процеси навчання і пам'яті. Однак поряд із цими домінуючими ефектами в спектрі фармакологічної активності є й інші прояви дії, зокрема антиоксидантна [5]. Нейромедіаторні механізми дії пірацетаму та інших ноотропів є активним об'єктом досліджень останніх років. Відомо, що високі дози пірацетаму (500-5000 мг/кг) ефективні щодо дофамінергічних рецепторів мозку [2]. За даними літератури, ноотропні та анксиолітичні властивості пірацетаму залежать від різних доз [5]. Проте немає даних про дозозалежність впливу пірацетаму на прооксидантно-антиоксидантний захист головного мозку за умов гострої гіпоксії.

**Мета дослідження.** Вивчити вплив різних доз пірацетаму на стан пероксидного окиснення ліпідів і стан ферментативної ланки антиоксидантного захисту головного мозку за умов гострої гіпоксії.

**Матеріал і методи.** Експерименти проведено на 49 безпородних білих щурах-самцях віком 5-6 тижнів, масою 65 - 75 г. Дослідження виконані на статевонезрілих тваринах, оскільки незрілий мозок чутливіший до дії окисного стресу за умов гострої гіпоксії [8].

За тиждень до початку дослідів визначали чутливість щурів до гострої гіпоксії і в подальшому використовували лише середньостійких тварин. Гостру гіпоксичну гіпобаричну гіпоксію моделювали за допомогою проточної барокамери шляхом розрідження повітря до величин, що еквівалентні висоті 12000 м, зі швидкістю 50 м/с. На "висотному плато" щурів витримували до моменту другого агоніального вдиху, після чого здійснювали "спуск" на попередню нульову висоту, відновлюючи нормальний атмосферний тиск і життєдіяльність тварин.

Всіх тварин поділили на 7 груп: 1-ша група — контроль, із введенням фізіологічного розчину; 2-га група — щури, які піддавалися дії гіпоксії з попереднім введенням фізіологічного розчину; 3-7-ма групи - щури, яким вводили одноразово внутрішньоочеревинно пірацетам (Дарниця, Україна) за одну годину [3] до дії гіпоксії у дозах 100, 200, 300, 400, 500 мг/кг.

Евтаназію щурів виконували шляхом декапітації через 30 хв після припинення дії гострої гіпоксії та швидко забирали мозок, який зберігали в рідкому азоті до проведення подальших досліджень. Вміст продуктів пероксидного окиснення ліпідів (ПОЛ) та стан антиоксидантної системи (АОС) досліджували в гомогенаті тканин фронтальної кори, блідій кулі, хвостатого ядра, гіпокампа, які виділяли на зрізах переднього мозку згідно із стереотаксичним атласом мозку статевонезрілих щурів [12].

Інтенсивність ПОЛ оцінювали за вмістом ТБК-активних продуктів (ТБКАП), які визначали в реакції з 2-тіобарбітуровою кислотою [4], розраховуючи кількість ТБКАП в мкмоль на г тканини. Стан АОС мозку оцінювали за активністю основних ферментів - каталази [КФ 1.11.1.6] [9] і глутатіонпероксидази (ГП) [КФ 1.11.1.9] [6]. Активність каталази виражали в мкмоль пероксиду водню, що розклався за хв на мг білка, а глутатіонпероксидази - в ммоль окисненого глутатіону за хв на мг білка. Математичний аналіз отриманих результатів проводили за допомогою методів варіаційної статистики з використанням критерію Стьюдента (t).

**Результати дослідження та їх обговорення.** Дані, які наведені в таблиці, свідчать про те, що у тварин, яких піддавали дії гіпоксії з попереднім введенням фізіологічного розчину, у порівнянні з контрольною групою, інтенсивність ТБКАП вірогідно зростає у всіх досліджуваних структурах: у корі головного мозку - в 1,7 рази ( $p < 0,05$ ); гіпокампі - 1,5 рази ( $p < 0,05$ ); блідій кулі - 1,4 рази ( $p < 0,05$ ); хвостатому ядрі - 1,8 рази ( $p < 0,05$ ). Водночас активність ферментів антиоксидантного захисту вірогідно знижується. Так, активність каталази нижча у корі головного мозку на 51% ( $p < 0,05$ ); блідій кулі - на 53% ( $p < 0,05$ ); хвостатому ядрі - на 24% ( $p < 0,05$ ). При цьому показник активності ГП у корі головного мозку вищий у порівнянні з контролем у 1,5 рази ( $p < 0,05$ ), а в блідій кулі, навпаки, нижчий у 2,1 рази ( $p < 0,05$ ). Проте в гіпокампі, хвостатому ядрі спостерігалася тенденція до зниження активності даного ферменту.

Таблиця  
Показники прооксидантно-антиоксидантної рівноваги у фронтальній корі, гіпокампі, білій кулі, хвостатому ядрі щурів за гострої гіпоксії та введення різних доз пірацетаму (M=7, n=7)

|                        | Кора                                   |                       |  | Гіпокамп              |  |                       | Біла куля                              |                       |  | Хвостате ядро         |  |                       |
|------------------------|--|-----------------------|--|-----------------------|--|-----------------------|--|-----------------------|--|-----------------------|--|-----------------------|
|                        | ТБК-активні продукти, мкмоль/г тканини | ГП, ммоль/хв/мг білка | ТБК-активні продукти, мкмоль/г тканини | ГП, ммоль/хв/мг білка | ТБК-активні продукти, мкмоль/г тканини | ГП, ммоль/хв/мг білка | ТБК-активні продукти, мкмоль/г тканини | ГП, ммоль/хв/мг білка | ТБК-активні продукти, мкмоль/г тканини | ГП, ммоль/хв/мг білка | ТБК-активні продукти, мкмоль/г тканини | ГП, ммоль/хв/мг білка |
| Контроль               | 3,05±0,083<br>*                        | 2,98±0,084<br>*       | 3,29±0,131<br>*                        | 2,02±0,098<br>*       | 1,05±0,052<br>*                        | 3,47±0,163<br>*       | 2,81±0,098<br>*                        | 2,85±0,179<br>*       | 4,08±0,100<br>*                        | 0,52±0,069<br>*       | 0,49±0,027<br>*                        |                       |
| Гіпоксія               | 5,03±0,093<br>*                        | 1,47±0,148<br>*       | 4,87±0,146<br>*                        | 1,94±0,060<br>*       | 0,91±0,059<br>*                        | 1,62±0,033<br>*       | 2,36±0,127<br>*                        | 5,09±0,108<br>*       | 3,11±0,066<br>*                        |                       |  |                       |
| Пірацетам+гіпоксія 100 | 4,12±0,122<br>**                       | 6,11±0,067<br>**      | 4,89±0,085<br>*                        | 1,92±0,107<br>*       | 0,70±0,065<br>*                        | 1,69±0,086<br>*       | 1,70±0,113<br>**                       | 4,90±0,163<br>*       | 1,91±0,072<br>**                       | 1,22±0,045<br>**      |  |                       |
| Пірацетам+гіпоксія 200 | 2,19±0,142<br>**                       | 7,86±0,164<br>**      | 1,92±0,078<br>**                       | 2,06±0,082<br>**      | 0,56±0,039<br>**                       | 3,91±0,149<br>**      | 0,96±0,054<br>**                       | 3,02±0,151<br>**      | 4,06±0,052<br>**                       | 0,43±0,051<br>**      |  |                       |
| Пірацетам+гіпоксія 300 | 3,94±0,151<br>**                       | 4,83±0,156<br>**      | 5,07±0,055<br>*                        | 1,57±0,035<br>**      | 1,01±0,042<br>**                       | 1,93±0,122<br>*       | 1,23±0,083<br>**                       | 4,42±0,096<br>**      | 2,05±0,076<br>**                       | 0,98±0,045<br>**      |  |                       |
| Пірацетам+гіпоксія 400 | 4,98±0,061<br>*                        | 2,83±0,095<br>**      | 5,80±0,109<br>**                       | 1,38±0,078<br>**      | 1,53±0,132<br>**                       | 6,97±0,067<br>**      | 0,34±0,050<br>**                       | 5,75±0,124<br>**      | 1,75±0,128<br>**                       | 0,99±0,070<br>**      |  |                       |
| Пірацетам+гіпоксія 500 | 6,81±0,231<br>**                       | 1,84±0,057<br>*       | 5,97±0,081<br>**                       | 0,92±0,055<br>**      | 1,79±0,098<br>**                       | 5,99±0,050<br>**      | 0,69±0,041<br>**                       | 6,36±0,242<br>**      | 1,85±0,106<br>**                       | 1,13±0,047<br>**      |  |                       |

Примітка: \* - зміни вірогідно відрізняються від показників контролю (p<0,05);

\*\* - зміни вірогідно відрізняються від показників у тварин, які знаходились у гіпоксії без попереднього введення пірацетаму (p<0,05);

ГП – глутатіонпероксидаза

Таке зростання вмісту продуктів ПОЛ та пригнічення активності АОС можна пов'язати з безпосереднім впливом гіпоксії на головний мозок тварин [10].

Введення пірацетаму перед гіпоксією в дозі 100 мг/кг призводило до зниження показників прооксидантної системи у всіх досліджуваних структурах, окрім блідій кулі, де спостерігалася вірогідне зростання ТБКАП на 38% ( $p < 0,05$ ). Показники активності антиоксидантного захисту залишалися на рівні показників групи тварин, яким перед гіпоксією вводили фізіологічний розчин або вірогідно меншими в порівнянні з ними у всіх структурах, окрім кори головного мозку, де активність каталази зростала на 76% ( $p < 0,05$ ).

Після введення пірацетаму у дозі 200 мг/кг знижувалися показники прооксидантної системи і зростала активність ферментів антиоксидантного захисту порівняно з другою групою. Так, у корі головного мозку показник ТБКАП вірогідно нижчий у 2,3 раза ( $p < 0,05$ ); гіпокампі – 2,5 раза ( $p < 0,05$ ); блідій кулі – 1,5 раза ( $p < 0,05$ ); хвостатому ядрі – в 2,0 ( $p < 0,05$ ). Показник активності каталази в шурів вірогідно більший у корі головного мозку – у 5,4 раза ( $p < 0,05$ ), блідій кулі – у 2,4 раза ( $p < 0,05$ ) і хвостатому ядрі – в 1,3 раза ( $p < 0,05$ ). Хоча показник активності ГП у даній групі вірогідно нижчий на 62% ( $p < 0,05$ ) у корі головного мозку, 37% ( $p < 0,05$ ) – у гіпокампі та 59% ( $p < 0,05$ ) – у блідій кулі.

При введенні пірацетаму в дозі 300 мг/кг спостерігали зниження ТБКАП у порівнянні з групою шурів, які перед гіпоксією не отримували даного препарату, у корі головного мозку – в 1,3 раза ( $p < 0,05$ ), хвостатому ядрі – 1,2 раза ( $p < 0,05$ ), а в блідій кулі, навпаки, спостерігали вірогідне зростання даного показника в 1,3 раза ( $p < 0,05$ ). Активність ферментів антиоксидантної системи в порівнювальних групах спостерігалася така: у корі головного мозку вірогідне зростання активності каталази на 70% ( $p < 0,05$ ) та зниження активності ГП на 58% ( $p < 0,05$ ), у гіпокампі вірогідне зниження каталази на 23% ( $p < 0,05$ ), у блідій кулі активність ГП вірогідно нижча на 92% ( $p < 0,05$ ), у хвостатому ядрі активність каталази нижча на 51% ( $p < 0,05$ ), але показник активності ГП вищий на 50% ( $p < 0,05$ ).

Введення пірацетаму перед гіпоксією в дозі 400 мг/кг призводило до зростання показника ТБКАП у гіпокампі, блідій кулі, а також у хвостатому ядрі (в 1,2 раза ( $p < 0,05$ )) у порівнянні з другою групою шурів. Проте активність ферментів антиоксидантного захисту в одних структурах зростала, а в інших, навпаки, знижувалась у порівнянні з групою шурів, яким перед гіпоксією вводили фізіологічний розчин.

Водночас спостерігалася вірогідне зростання показників прооксидантної системи в середньому в 1,4 раза ( $p < 0,05$ ) і зниження активності ферментів антиоксидантної системи у 2,4 раза ( $p < 0,05$ ) у шурів, яким перед гіпоксією вводили пірацетам у дозі 500 мг/кг, у порівнянні з групою, якій його не вводили.

Отже, введення пірацетаму за умов гострої гіпоксії викликає зміни прооксидантно-антиоксидантної рівноваги тканин головного мозку і носить дозозалежний характер. Для наших досліджень найбільш ефективною дозою препарату є 200 мг/кг.

**Висновок.** Введення пірацетаму в дозі 200 мг/кг перед гострою гіпоксією запобігає активації ПОЛ та нормалізує стан антиоксидантної рівноваги у всіх досліджуваних структурах головного мозку лабораторних шурів.

**Перспективи подальших досліджень.** Перспективним є вивчення введення пірацетаму разом з іншими антиоксидантами за умов гострої гіпоксії для покращення ефективності лікування і профілактики церебральної патології.

**Література.** 1. *Абрамченко В.В.* Антиоксиданти и антигипоксанты в акушерстве (Оксидантный стресс в акушерстве и его терапия антиоксидантами и антигипоксантами). – С.-Пб.: Издательство ДЕАН, 2001.- 400с. 2. *Будыгин Е.А., Гайнетдинов Р.Р., Титов Д.А., Ковалев Г.И.* Влияние малой дозы пирацетам на активность дофаминергической системы стриатума мозга крыс // Эксперим. и клин. фармакол. - 1996.-Т.59, №2.-С. 9-11. 3. *Бурчинський С.Г.* Пірацетам: механізми действия и перспективы применения новых лекарственных форм // Ж. практ. лікаря.- 2002.- №3.- С.71-75. 4. *Владимиров Ю. А., Арчаков А.И.* Перекисное окисление липидов в биологических мембранах. – М.: Наука, 1972. – 252 с. 5. *Воронина Т.А., Молодавкин Г.М., Борликова Г.Г., Островская Р.У. и др.* Ноотропные и анксиолитические свойства разных доз пирацетам // Эксперим. и клин. фармакол.-2000.-Т.63, №2.-С. 9-11. 6. *Геруш Г.В., Мещишен І.Ф.* Стан глутатионової системи крові за умов експериментального виразкового ураження гастроудоденальної зони та дії настійки ехінацеї пурпурової // Вісн. проблем біол. і мед. – 1998. № 7. – С. 10-15. 7. *Девяткина Т.А., Важничная Е.М., Луценко Р.В.* Особенности процессов перекисного окисления липидов в различных тканях при остром стрессе и его коррекция пирацетамом и церебролизином // Эксперим. и клин. фармакол.- 2000.- Т. 63, № 4.- С. 38-41. 8. *Заморський І. І., Кметь О.І.* Модель виявлення вікової чутливості до дії ксенобіотиків за ішемічно – реперфузійного пошкодження головного мозку //Тези доп. наук. конф. “Вікові аспекти чутливості організму до ксенобіотиків”. – Чернівці: Медик, 2002.- С. 6. 9. *Королюк М.А., Иванов Л.И., Майорова И.Г.* Метод определения активности каталазы // Лаб. дело. – 1988. – №1. – С. 16-19. 10. *Лукьянова Л.Д.* Биоэнергетическая гипоксия: понятие, механизмы и способы

коррекции // Бюл. эксперим. биол. и мед. - 1997. - Т. 124, № 9. - С. 244-253. 11. Поварова О.В., Гарибова Т.Л., Каленикова Е.И., Галаева И.П., Крайнева В.А., Медведев О.С., Воронина Т.А. Влияние фенил-бутилнитрона, мексидола и ноолютила на зону ишемического поражения мозга и память крыс после окклюзии средней мозговой артерии // Эксперим. и клин. фармакол.- 2004.- Т. 67, № 1.- С. 3-6. 12. Sherwood N., Timiras P. A stereotaxic atlas of the developing rat brain. I Los Angeles, London: University of California press, Berkeley, 1970. - 204 p.

## **EFFECT OF DIFFERENT DOSES OF PIRACETAM ON THE CONDITION OF PROOXIDANT-ANTIOXIDANT BALANCE OF THE BRAIN IN ACUTE HYPOXIA**

*O. G. Kmet'*

**Abstract.** The effect of different doses of piracetam on the indices of the prooxidant-antioxidant system of the brain under conditions of hypoxia has been studied in experiments on rats. It has been established that the administration of the agent under study in a dose of 200 mg/kg dosage prevents the activation of lipid peroxidation and normalizes the state of antioxidant balance in the brain tissues of experimental albino rats.

**Key words:** Piracetam, acute hypoxia, prooxidant-antioxidant balance, brain.

Bukovinian State Medical Academy (Chernivtsi)

Buk. Med. Herald. – 2004. – Vol.8, №3.- P.164-168

*Надійшла до редакції 12.05.2004 року*

---