



УДК 547.82:616.831-005]:599.323.452
DOI <https://doi.org/10.32782/naturaljournal.5.2023.5>

ВПЛИВ ДИНАТРІЄВОЇ СОЛІ 2-(ПІРИДИН-4-ІЛТІО)БУРШТИНОВОЇ КИСЛОТИ НА ПОКАЗНИКИ ІШЕМІЧНОГО ПОШКОДЖЕННЯ ГОЛОВНОГО МОЗКУ ЩУРІВ

Ю. Ю. Петруша¹

Робота присвячена дослідженню впливу динатрієвої солі 2-(піридин-4-ілтїо)буриштинової кислоти на показники ішемічного пошкодження головного мозку щурів лінії Вістар. Вплив сполуки вивчали на моделі неповної глобальної ішемії головного мозку, яка найбільш адекватна клінічним проявам ішемічного інсульту. Визначали ступінь неврологічного дефіциту за шкалою stroke-index С.Р. McGrow та проводили біохімічні дослідження. Отримані результати показали значні нейропротективні властивості динатрієвої солі 2-(піридин-4-ілтїо)буриштинової кислоти в умовах експериментального гострого порушення мозкового кровообігу, що виражалось у зменшенні летальності тварин у гострий період експериментальної патології та зменшенні кількості тварин з тяжкою неврологічною симптоматикою в гострий період мозкового інсульту. Динатрієва сіль 2-(піридин-4-ілтїо)буриштинової кислоти вірогідно зменшувала кількість парезів, геміпарезів, нормалізувала орієнтовно-дослідницьку діяльність. Е введення динатрієвої солі 2-(піридин-4-ілтїо)буриштинової кислоти приводило до збільшення синтезу АТФ, зниження АМФ, зменшення нейротоксичних продуктів окиснювальної модифікації протеїнів – альдегід- і кетонфенілгідрозонів. У разі введення досліджуваної сполуки спостерігалось підвищення активності основних антиоксидантних ферментів: супероксиддисмутази, каталази та глутатіонпероксидази. Вірогідно, одним із можливих механізмів нейропротективної дії є здатність цієї сполуки гальмувати окиснювальну модифікацію білкових макромолекул головного мозку та зменшувати ступінь інгібування активності ферментів антиоксидантного захисту. Іншим можливим механізмом є здатність динатрієвої солі 2-(піридин-4-ілтїо)буриштинової кислоти активувати біоенергетичні процеси та зменшувати ішемічне пошкодження нервової тканини. За силою нейропротективного ефекту динатрієва сіль 2-(піридин-4-ілтїо)буриштинової кислоти переважає відомий препарат «Мексидол». На основі виконаних досліджень можна рекомендувати динатрієву сіль 2-(піридин-4-ілтїо)буриштинової кислоти як перспективну субстанцію для створення на її основі нових ветеринарних і лікарських засобів.

Ключові слова: гостре порушення мозкового кровообігу, нейропротективна активність, динатрієва сіль 2-(піридин-4-ілтїо)буриштинової кислоти.

¹ кандидат біологічних наук, доцент,
доцент кафедри хімії
(Запорізький національний університет, м. Запоріжжя)
e-mail: Yulia.ZNU@ukr.net
ORCID: 0000-0003-3041-2877

EFFECT OF DISODIUM SALT OF 2-(PYRIDIN-4-YLTHIO)SUCCINIC ACID ON INDICATORS OF ISCHEMIC BRAIN DAMAGE IN RATS

Yu. Yu. Petrusha

The work is devoted to the study of the effect of the disodium salt of 2-(pyridin-4-ylthio)succinic acid on indicators of ischemic brain damage in Wistar rats. The effect of the compound was studied on the model of incomplete global ischemia of the brain. This model is the most adequate to the clinical manifestations of ischemic stroke. We determined the degree of neurological deficit according to the stroke-index scale of C.P. McGrow and conducted biochemical studies. The obtained results showed significant neuroprotective properties of the disodium salt of 2-(pyridin-4-ylthio)succinic acid in the conditions of experimental acute disruption of cerebral blood circulation. This was expressed in a decrease in the mortality of animals in the acute period of experimental pathology and a decrease in the number of animals with severe neurological symptoms in the acute period of cerebral circulation. stroke. Disodium salt of 2-(pyridin-4-ylthio)succinic acid probably reduced the number of paresis, hemiparesis, and normalized research activities. The introduction of the disodium salt of 2-(pyridin-4-ylthio)succinic acid led to an increase in the synthesis of ATP, a decrease in AMP, and a decrease in neurotoxic products of oxidative modification of proteins – aldehyde- and ketonephenylhydrazones. An increase in the activity of the main antioxidant enzymes: superoxidedismutase, catalase and glutathioneperoxidase was observed when using the studied compound. Probably, one of the possible mechanisms of neuroprotective action is the ability of this compound to inhibit the oxidative modification of protein macromolecules of the brain and to reduce the degree of inhibition of the activity of antioxidant defense enzymes. Another possible mechanism is the ability of the disodium salt of 2-(pyridin-4-ylthio)succinic acid to activate bioenergetic processes and reduce ischemic damage to nerve tissue. In terms of its neuroprotective effect, the disodium salt of 2-(pyridin-4-ylthio)succinic acid is superior to the well-known drug «Mexidol». On the basis of the conducted research, the disodium salt of 2-(pyridin-4-ylthio)succinic acid can be recommended as a promising substance for the creation of new veterinary and medicinal products on its base.

Key words: acute cerebrovascular accident, neuroprotective activity, disodium salt of 2-(pyridin-4-ylthio)succinic acid.

Вступ

За останні три десятиліття спостерігається активне збільшення частки судинних захворювань, а серед них, зокрема, гострих порушень мозкового кровообігу (далі – ГПМК), серед хвороб, що спричиняють інвалідизацію та смертність населення України та зарубіжжя. Ішемія головного мозку зазвичай супроводжується значними неврологічними розладами, зокрема порушенням когнітивних (ослаблення пам'яті, орієнтації, уваги, здатності до навчання й інтелектуальної діяльності), моторних, вербальних та інших функцій центральної нервової системи (далі – ЦНС) (Беленічев і Демченко, 2015; Самелюк, 2016; Sekhon et al., 2017).

У процесі ішемічного пошкодження мозку знижується мозковий кровоток, що спричиняє гіпоксичну функцію мітохондрій, порушення енергетичного обміну та глутаматну ексайтотоксичність. Також відбувається розлад іонного гомеостазу клітини, водночас підвищується внутрішньоклітинний вміст Ca^{2+} та прискорюється синтез нітроген (II) оксиду, накопичується молочна кислота, активуються внутрішньо-

клітинні протеолітичні ферменти. Таким чином, розвивається окислювальний стрес, експресія генів, стійка деполаризація мембран і загибель клітин (Пат. 98871 Україна, 2015; Самелюк, 2016).

Відповідно є зрозумілою особлива цікавість і увага дослідників до пошуку способів фармакологічної корекції цих порушень, а також препаратів, які знижують ступінь нейродегенерації в разі ішемії головного мозку. Багато вчених вважають, що метаболічна терапія в гострому періоді інсульту та в періоді відновлення є потужним превентивним чинником щодо повторних інсультів, інвалідизації хворих і їх загибелі (Беленічев і Демченко, 2015; Liguori et al., 2018; Iakovou & Kourti, 2022). Тобто особливо доцільним є включення до комплексної терапії мозкових інсультів препаратів, які мають енерготропну, антиоксидантну, протиішемічну та ноотропну дію.

Нині для нейропротекції використовують обмежене коло препаратів нейротропного типу дії, зокрема деякі похідні бурштинової кислоти. Наприклад, «Мексидол» або етил-метил-гідроксипіридину сукцинат. Бурштинова кислота – одна з найважливіших

складових частин природних біохімічних процесів у мозку. Вона виконує центральну роль у реакціях циклу Кребса (цикл трикарбонових кислот) – комплекси фундаментальних функціонально-метаболических реакцій, що забезпечують повноцінну біоенергетику нервових клітин. Установлено, що енергетичний вихід синтезу аденозинтрифосфату (далі – АТФ) у процесі окиснення бурштинової кислоти значно вищий, ніж у разі окиснення інших речовин. Окрім того, фермент сукцинатдегідрогеназа є ключовою ланкою антиоксидантного захисту організму від вільних радикалів, а бурштинова кислота є потужним антиоксидантом спрямованої мітохондріальної дії (Бурчинський, 2021; Zarubin et al., 2012).

Тому метою нашої роботи було поглиблене дослідження впливу синтезованої нами нетоксичної сполуки – динатрієвої солі 2-(піридин-4-ілтіо)бурштинової кислоти – на показники ішемічного пошкодження головного мозку щурів. Досліджувана речовина за попередніми дослідженнями має також значну антигіпоксичну, ноотропну й антидепресивну активність (Петруша, 2015, 2016).

Матеріал і методи

Експеримент здійснювали на білих щурах лінії Вістар обох статей вагою 220–260 г. Для визначення впливу на параметри ішемічного пошкодження головного мозку була застосована модель неповної глобальної ішемії, яка відповідає клінічним проявам ішемічного інсульту зі зниженням системного артеріального тиску. Було здійснено двобічну перев'язку загальних сонних артерій під наркозом (Етаміналнатрій, 40 мг/кг) шляхом виділення сонних артерій і накладання на них шовкової лігатури. Порушення, що виникають у разі використання цієї моделі оклюзії артерій, часто спостерігаються в людей похилого віку, піддаються терапії та мають зворотний характер.

Досліджувана сполука є кристалічною речовиною бузкового кольору з температурою плавлення 238–240 °С, розчиняється у воді та метанолі. За хімічною будовою вона є похідним піридину та має структурну схожість із природними речовинами – вітамінами В₆ і В₃ (нікотиновою кислотою).

Динатрієву сіль 2-(піридин-4-ілтіо)бурштинової кислоти вводили пероральним шляхом у дозі 100 мг/кг 1 раз на добу протягом усього дослідження. Як еталон для порів-

няння використовували «Мексидол» за тією самою схемою в дозі 250 мг/кг внутрішньочеревно. «Мексидол» (3-гідрокси-6-метил-2-етилпіридин сукцинат) було обрано як препарат порівняння, оскільки він за хімічною будовою та досліджуваною біологічною дією дуже схожий на динатрієву сіль 2-(піридин-4-ілтіо)бурштинової кислоти. «Мексидол» – це препарат, що має відомі антиоксидантні властивості, є регулятором метаболічної активності клітин та інгібітором вільнорадикальних процесів і пероксидного окиснення ліпідів (Важничка та ін., 2022). Інтактом були удавано оперовані тварини, яким під наркозом (Етаміналнатрій, 40 мг/кг) виділяли сонні артерії, але не перев'язували їх.

Неврологічний статус щурів характеризували згідно зі шкалою stroke-index С.Р. McGrow (McGrow, 1977). Тяжкість стану оцінювали за сумою балів: до 3 балів – легкий ступінь, від 3 до 7 балів – середній ступінь, від 7 балів і вище – тяжкий ступінь. Фіксували обмеження довільних рухів (парези) та цілковиту їх відсутність (параліч), тремтіння, опущення верхньої повіки, періодичні довільні рухи по колу, положення на боці тощо. Проводили також тест «стрижня, що обертається» (діаметр 15 см, швидкість 3 об./хв). Динаміку дефіциту оцінювали щоденно.

Для визначення ступеня ішемічного пошкодження тканин мозку та дієвості фармакологічної корекції здійснювали біохімічні дослідження артеріальної крові. Для вивчення запізнених наслідків впливу досліджуваної речовини в щурів на 4-ту добу після оклюзії сонних артерій вилучався головний мозок. Для подальших біохімічних досліджень використовували лобні долі кори. Мозкові тканини гомогенізували та вилучали цитозольну фракцію (центрифугування за 15 000 g). Екстракт без білків отримували додаванням точної наважки гомогенату тканини мозку в перхлоратну кислоту з подальшою нейтралізацією розчином К₂СО₃ (Компанець і Остапченко, 2013).

Стан антиоксидантної (далі – АО) системи вивчали за активністю комплексу показників: супероксиддисмутази (далі – СОД), каталази, глутатіонпероксидази (далі – ГПР), показниками окиснювальної модифікації протеїнів (далі – ОМП) у тканинах головного мозку тварин.

Вивчення активності супероксиддисмутази згідно з методикою Чеварі та спі-

вавторів (Компанець і Остапченко, 2013; Остапченко та ін., 2017). СОД конкурує з нітросинім тетразолом (далі – НСТ) за супероксидрадикали, які утворюються у процесі аеробної взаємодії відновленого нікотинамідаденіндинуклеотиду (далі – НАДН) та феназинметасульфату. У результаті цієї реакції відбувається відновлення НСТ до гідрозинтетразолію. За присутності супероксиддисмутази частка відновлення НСТ змінюється. Активність СОД виражали в у.о./мг білка/хв.

Активність каталази визначали спектрофотометричним методом (Компанець і Остапченко, 2013; Остапченко та ін., 2017). Каталаза, що міститься у пробі, розкладає гідроген пероксид. Залишок перекису визначали за реакцією з амоній молібдатом. Активність ферменту оцінювали за ступенем розкладання гідроген пероксиду та виражали у мкат/мг білка/хв.

Активність ГПР визначали за методикою (Чекман та ін., 2016). ГПР відновлює гідроперекис *трет*-бутилу за допомогою глутатіону відновленого (далі – GSH). Залишок відновленого *трет*-бутилу визначали за інтенсивністю забарвлення з натрій нітросульфідом, що має максимум поглинання за довжини хвилі 540 нм. Активність ГПР оцінювали за спадом GSH і виражали у мкмоль GSH/мг білка/хв.

Показники ОМП у тканинах головного мозку вивчали за методом В. Halliwell (Halliwell, 1999). Стан енергетичного обміну визначали за рівнем аденілових нуклеотидів (АТФ, АДФ, АМФ), а також лактату, пірувату та малату. Про ішемічне пошкодження тканин головного мозку робили висновок за гіперферментомією ізоферменту креатинфосфокінази (ВВ-КФК, К.Ф. 2.7.3.2).

Кількість малату визначали за методом Хохорста (Чекман та ін., 2016), який базується на тому, що за наявності малатдегідрогенази малат перетворюється на щавлевооцтову кислоту. Зв'язування щавлевооцтової кислоти гідрозин-гліцеринним буфером забезпечує повне окиснення малату:

Малат + НАД⁺ + гідрозин ↔ оксалоацетат-гідрозин + НАДН + Н₂О.

Утворення відновленої форми НАДН еквівалентне кількості окисненого малату, збільшення якого фіксують за 340 нм. Аденілові нуклеотиди (АТФ, АДФ, АМФ) визначали методом тонкошарової хроматографії (Чекман та ін., 2016).

Вміст пірувату визначали за методом Цоха – Ломпрехта (Чекман та ін., 2016), який

базується на тому, що за наявності лактатдегідрогенази (далі – ЛДГ) піруват відновлюється до лактату:

Піруват + НАДН + Н⁺ ↔ лактат + НАД⁺.

Кількість використаного в реакції пірувату еквівалентна кількості НАДН, зменшення якого відзначається за 340 нм.

Вміст лактату вивчали за методом Хохорста (Чекман та ін., 2016). Сутність методу полягає в тому, що за наявності лактатдегідрогенази лактат перетворюється на піруват, причому зв'язування пірувату, який утворюється під час реакції, гідрозин-гліцеринним буфером сприяє повному окисненню лактату:

Лактат + НАД⁺ + гідрозин ↔ гідрозин-піруват + НАДН + Н₂О.

Утворення відновленої форми НАД еквівалентно кількості окисненого лактату, збільшення якого фіксують за 340 нм.

Активність креатинфосфокінази визначали після розділення на сефадексі ДЕАЕ-А-50 за допомогою оптичного тесту Варбурга та виражали в мкм/л/год (Беленічев, 2015).

Статистичну обробку результатів дослідження проводили за допомогою методів варіаційного аналізу з використанням стандартного пакету комп'ютерних програм MS Excel. Обчислювали середнє арифметичне значення кожного з показників (М) та похибки середньоквадратичного відхилення досліджених речовин (s). Для оцінки вірогідності відмінностей між середніми величинами застосовували t-критерій Ст'юдента. Відмінності отриманих даних уважали статистично достовірними у тих випадках, коли ймовірність випадковості у відмінності між показниками не перевищувала 0,05 (Мехед і Ткаченко, 2020).

Результати

Перев'язування загальних сонних артерій спровокувало в щурів важкі неврологічні порушення, які максимально проявилися на 4-ту добу експерименту. Спостерігалось часткове та цілковите обмеження рухів (парези та параліч), і опущення верхньої повіки (птоз). У контрольній групі щурів (тварини, що не отримували лікування) було відмічено тяжкий ступінь прояву неврологічних симптомів (табл. 1). Їхній середній бал за шкалою С.Р. McGrow був 19,7 бали, а виживання тварин становило 33%.

Уведення щурам із ГПМК динатрієвої солі 2-(піридин-4-ілтіо)бурштинової кислоти здійснювало виражений нейропротективний

ефект. На 4-ту добу дослідження середній бал у цій групі був 14,5, а летальність зменшилася на 34% порівняно з контролем. Однак 80% тварин демонстрували тяжкий комплекс неврологічних симптомів. Препарат порівняння «Мексидол» за силою нейропротективного ефекту поступався динатрієвій солі 2-(піридин-4-ілтіо)бурштинової кислоти.

Біохімічні аналізи продемонстрували (табл. 2, 3), що двобічна оклюзія загальних сонних артерій спричиняє типові ішемічні

розлади: зменшення вмісту макроергічних сполук (АТФ), порушення циклу Кребса, стимуляцію анаеробного гліколізу, активацію оксидативного стресу.

На моделі гострого порушення мозкового кровообігу було виявлено зростання альдегідних (АФГ) і карбоксильних (КФГ) продуктів ОМП у тканинах мозку піддослідних тварин на 4-ту добу експерименту (табл. 4).

Результати вивчення дії досліджуваної сполуки на активність основних антиокси-

Таблиця 1

Вплив динатрієвої солі 2-(піридин-4-ілтіо)бурштинової кислоти на виживання та розвиток неврологічного дефіциту в щурів після ГПМК

Група тварин	Кількість щурів із тяжкою симптоматикою, %	Середній бал за шкалою С.Р. McGrow	Кількість тварин, що вижили на 4-ту добу, %
	На 4-ту добу	На 4-ту добу	
Інтактні тварини	0	2,00 ± 0,60	100
Тварини з ГПМК	100	19,7 ± 1,77	33
Тварини з ГПМК + динатрієва сіль 2-(піридин-4-ілтіо)бурштинової кислоти	80	14,5 ± 1,22*	66*
Тварини з ГПМК + Мексидол	87,5	15,3 ± 1,3*	53*

Примітка: * – $p < 0,05$ щодо контролю.

Таблиця 2

Вплив динатрієвої солі 2-(піридин-4-ілтіо)бурштинової кислоти на вміст аденілових нуклеотидів у головному мозку й активність ВВ-КФК у сироватці крові щурів на 4-ту добу після ГПМК

Група тварин	АТФ мкмоль/г тканини	АДФ мкмоль/г тканини	АМФ мкмоль/г тканини	ВВ-КФК ммоль/л/год
Інтактні тварини	2,01 ± 0,02	0,53 ± 0,007	0,12 ± 0,003	0,04 ± 0,001
Тварини з ГПМК	1,07 ± 0,01	0,24 ± 0,007	0,23 ± 0,002	0,15 ± 0,004
Тварини з ГПМК + динатрієва сіль 2-(піридин-4-ілтіо)бурштинової кислоти	1,54 ± 0,01*	0,45 ± 0,002*	0,14 ± 0,001*	0,075 ± 0,001*
Тварини з ГПМК + Мексидол	1,33 ± 0,04*	0,44 ± 0,002*	0,14 ± 0,002*	0,091 ± 0,002*

Примітка: * – $p < 0,05$ щодо контролю.

Таблиця 3

Вплив динатрієвої солі 2-(піридин-4-ілтіо)бурштинової кислоти на показники вуглеводного обміну в головному мозку щурів на 4-ту добу після ГПМК

Група тварин	Піруват мкмоль/г тканини	Лактат мкмоль/г тканини	Малат мкмоль/г тканини
Інтактні тварини	0,51 ± 0,06	2,7 ± 0,02	0,27 ± 0,02
Тварини з ГПМК	0,22 ± 0,01	9,2 ± 0,04	0,12 ± 0,01
Тварини з ГПМК + динатрієва сіль 2-(піридин-4-ілтіо)бурштинової кислоти	0,42 ± 0,02*	3,4 ± 0,04*	0,37 ± 0,03*
Тварини з ГПМК + Мексидол	0,37 ± 0,04*	4,8 ± 0,01*	0,26 ± 0,02*

Примітка: * – $p < 0,05$ щодо контролю.

Таблиця 4

Вплив динатрієвої солі 2-(піридин-4-ілтіо)бурштинової кислоти на ОМП у головному мозку щурів на 4-ту добу після ГПМК

Група тварин	Продукти ОМП, у.о./г білка	
	АФГ (270 нм)	КФГ (363 нм)
Інтактні тварини	5,3 ± 0,12	7,0 ± 0,31
Тварини з ГПМК	15,5 ± 0,33	27,1 ± 1,33
Тварини з ГПМК + динатрієва сіль 2-(піридин-4-ілтіо)бурштинової кислоти	7,4 ± 0,43*	10,2 ± 0,87*
Тварини з ГПМК + Мексидол	10,1 ± 0,21*	16,1 ± 0,91*

Примітка: * – $p < 0,05$ щодо контролю.

Таблиця 5

Вплив динатрієвої солі 2-(піридин-4-ілтіо)бурштинової кислоти на активність антиоксидантних ферментів у головному мозку щурів на 4-ту добу після ГПМК

Група тварин	СОД, у.о./мг білка/хв	Каталаза, мкат/мг білка/хв	ГПР, мкмоль/мг білка/хв
Інтактні тварини	255,2 ± 16,6	14,5 ± 2,85	67,3 ± 4,5
Тварини з ГПМК	123,5 ± 11,5	8,0 ± 0,8	40,2 ± 2,7
Тварини з ГПМК + динатрієва сіль 2-(піридин-4-ілтіо)бурштинової кислоти	245,8 ± 14,2*	11,0 ± 0,78*	57,6 ± 3,3*
Тварини з ГПМК + Мексидол	201,5 ± 12,1*	10,7 ± 1,57*	44,5 ± 4,7

Примітка: * – $p < 0,05$ щодо контролю.

дантних ферментів: СОД, каталази та ГПР наведено в таблиці 5.

Обговорення

Проведене нами експериментальне дослідження нейропротективної активності динатрієвої солі 2-(піридин-4-ілтіо)бурштинової кислоти продемонструвало окремі аспекти прояву біологічного ефекту досліджуваної сполуки.

Уведення досліджуваної речовини піддослідним тваринам сприяло підвищенню утворення АТФ шляхом активування аеробного способу окиснення (див. табл. 2). Про це свідчить вірогідне збільшення вмісту малату, зменшення рівня лактату, що вказує на його утилізацію у процесі мітохондріального окиснювального фосфорильовання, та зростання рівня пірувату порівняно з контролем. Треба відзначити, що динатрієва сіль 2-(піридин-4-ілтіо)бурштинової кислоти призводила до зростання вмісту АТФ на тлі зниження аденозинмонофосфату, який є прооксидантом. Ефект «Мексидолу» був схожим за направленістю, але менш вираженим за дією щодо зміни показників біоенергетики (див. табл. 3).

Суттєвою ланкою нейропротективної дії динатрієвої солі 2-(піридин-4-ілтіо)бурштинової кислоти є її антиоксидантна активність. Найбільш важливим аспектом антиоксидантного ефекту динатрієвої солі 2-(піридин-4-ілтіо)бурштинової кислоти

в умовах ГПМК був захист протеїнових макромолекул рецепторів, іонних каналів від пошкоджувальної дії активних форм кисню та нітрогену, що призводить до гальмування ОМП. Подібна дія характерна для найбільш активних вторинних нейропротекторів, зокрема і для «Мексидолу».

Багато авторів відносять ОМП до найбільш важливої ланки патогенезу ішемії головного мозку через те, що окиснення протеїнових макромолекул рецепторів, іонних каналів призводить до порушення генерації, передавання та розпізнавання нервового імпульсу, порушення функціональної дії нейронів і, у результаті, до розвитку неврологічного та когнітивного дефіциту (Самелюк, 2016; Литвиненко, 2018; Halliwell & Gutteridge, 1985). Уведення препарату порівняння «Мексидолу» приводило до вірогідного зменшення нейротоксичних продуктів ОМП – АФГ і КФГ. Динатрієва сіль 2-(піридин-4-ілтіо)бурштинової кислоти здійснювала більш потужний вплив на стан пероксидного окиснення ліпідів, у результаті чого спостерігалось вірогідне зниження нейротоксичних і цитотоксичних продуктів ОМП (див. табл. 4).

Одним із механізмів АО дії динатрієвої солі 2-(піридин-4-ілтіо)бурштинової кислоти є її позитивний вплив на антиоксидантну систему головного мозку. У разі введення досліджуваної сполуки спостерігалось підви-

щення активності основних АО-ферментів: СОД, каталази та ГПР (див. табл. 5). Фермент супероксиддисмутаза є найважливішою ланкою природної антиоксидантної системи організму. За силою антиоксидантної дії динатрієва сіль 2-(піридин-4-ілтіо)бурштинової кислоти значно переважала еталон порівняння «Мексидол».

Результатом позитивної дії динатрієвої солі 2-(піридин-4-ілтіо)бурштинової кислоти на показники вуглеводно-енергетичного обміну та розвиток оксидативного стресу в умовах ГПМК було збереження цілісності мембран нейроцитів. Це підтверджувало вірогідне зниження гіперферментомії ВВ-ізоформи креатинфосфокінази щодо контролю та групи тварин із ГПМК, яка отримувала «Мексидол». Ця ізоформа креатинфосфокінази переважно міститься у клітинах головного мозку, але невеликі її кількості виявляються в усіх тканинах організму.

Важливим ефектом дії динатрієвої солі 2-(піридин-4-ілтіо)бурштинової кислоти також варто назвати вищезгадану антигіпоксичну активність, пов'язану зі специфічним впливом на енергетичний обмін. Сукцинат, що входить до складу сполуки, є найважливішим компонентом циклу Кребса, оптимізує біоенергетичний потенціал нейронів і підвищує їхню стійкість до гіпоксії, нормалізує енергосинтезуючі функції мітохондрій (Петруша, 2016; Бурчинський, 2021).

Уважаємо, що нейропротекторна дія динатрієвої солі 2-(піридин-4-ілтіо)бурштинової кислоти реалізується, головним чином, завдяки фармакофору – бурштинової кислоти, а також завдяки структурній схожості досліджуваної речовини з вітаміном В₆, який бере участь у синтезі серотоніну («гормону радості») і підтримує антирадикальні властивості багатьох антиоксидантів (каскадне потенціювання). Поєднання солей сукцинату з органічним радикалом полегшує проникнення сполуки крізь біологічні мембрани. При дисоціації або відщепленні сукцинату базова частина молекули інтеркалюється у структуру клітинної мембрани, змінює її фізико-хімічні

властивості, а залишок сукцинату використовується дихальним ансамблем як енергетичний субстрат.

Висновки

Проведені дослідження показали значний нейропротективний вплив динатрієвої солі 2-(піридин-4-ілтіо)бурштинової кислоти на показники ішемічного пошкодження головного мозку в умовах експериментального ГПМК, що проявлялося зменшенням летальності тварин у гострий період експериментальної патології та зменшенням кількості щурів з тяжкою неврологічною симптоматикою в гострий період мозкового інсульту. Динатрієва сіль 2-(піридин-4-ілтіо)бурштинової кислоти вірогідно зменшувала кількість парезів, геміпарезів, нормалізувала орієнтовно-дослідницьку діяльність піддослідних тварин. Одним з можливих механізмів нейропротективної дії є здатність цієї сполуки гальмувати окиснювальну модифікацію білкових макромолекул головного мозку та зменшувати ступінь інгібування активності ферментів АО-захисту. Іншим можливим механізмом нейропротективної дії динатрієвої солі 2-(піридин-4-ілтіо)бурштинової кислоти є її здатність активувати біоенергетичні процеси (можливо, завдяки активації компенсаторного сукцинатоксидазного шляху) та зменшувати ішемічне пошкодження нервової тканини. За силою нейропротективного ефекту динатрієва сіль 2-(піридин-4-ілтіо)бурштинової кислоти переважає відомий антиоксидант-нейропротектор «Мексидол».

Отже, поєднання нейропротективної, антиоксидантної, антидепресивної й антигіпоксичної дії динатрієвої солі 2-(піридин-4-ілтіо)бурштинової кислоти визначає її можливості як перспективного ефективного нейрометаболического антиоксиданту-церебропротектору.

Подяки

Автор висловлює подяку д.б.н., проф., завідувачу кафедри фармакології та медичної рецептури з курсом нормальної фізіології Запорізького державного медико-фармацевтичного університету І.Ф. Беленічеву за допомогу у проведенні експерименту.

Список використаної літератури

Беленічев І.Ф., Демченко А.В. Порівняльне оцінювання ефективності дії сучасних нейропротекторів в умовах експериментальної хронічної ішемії мозку. *Запорізький медичний журнал*. 2015. № 2 (89). С. 37–41.

Бурчинський С.Г. Стратегія і критерії вибору фармакотерапії початкових порушень мозкового кровообігу у практиці сімейного лікаря. *Ліки України*. 2021. № 5 (251). С. 12–15.

Важнича О.М., Луценко Р.В., Власенко Н.О., Дев'яткіна Н.М. Ефекти сукцинатовмісного препарату та його комбінації з колоїдним інфузійним розчином при експериментальній терапії крововтрати. *Фармакологія та лікарська токсикологія*. 2022. Т. 16. № 1. С. 27–35.

Компанець І.В., Остапченко А.І. Дослідження мембранних білків та ліпідів: навч. посібник (для студентів ННЦ «Інститут біології»). Київ: КНУ ім. Т. Шевченка, 2013. 159 с.

Литвиненко О. С. Нейропротективна активність модуляторів системи глутатіону в умовах моделювання церебральної ішемії: дис. ... канд. біол. наук (доктора філософії): 14.03.05 / Запорізький державний медичний університет МОЗ України. Запоріжжя, 2018. 220 с.

Мехед О.Б., Ткаченко О.В. Математичні методи в біології: методичні рекомендації для студентів природничих спеціальностей. Чернігів : НУЧК, 2020. 93 с.

Остапченко А.І., Компанець І.В., Синельник Т.Б. Біологічні мембрани та основи внутрішньоклітинної сигналізації: методи дослідження: навч. посіб. Київ : ВПЦ «Київський університет», 2017. 447 с.

Петруша Ю.Ю. Дослідження антидепресивної активності динатрієвої солі 2-(піридин-4-ілтіо)бурштинової кислоти. *Наук. вісн. Східноєвропейського національного університету ім. Лесі Українки. Серія: Біологічні науки*. 2015. № 2 (302). С. 191–194.

Петруша Ю.Ю. Ноотропна та антигіпоксична активність динатрієвої солі 2-(піридин-4-ілтіо)бурштинової кислоти в дослідах *in vivo*. *Вісник Львівського університету. Серія біологічна*. 2016. № 72. С. 187–193.

Пропіл 2-(5-(3,4,5-триметоксифеніл)-1H-1,2,4-триазол-3-ілтіо)ацетамідат, що проявляє нейропротекторну активність: пат. 98871 Україна: МПК (2015.01), C07D 249/00, A61K 31/41 (2006/01). № 21412623; заявл. 24.11.2014; опубл. 12.05.2015, Бюл. № 9. 5 с.

Самелюк Ю.Г. Синтез та дослідження біологічно активних похідних 1,2,4-тріазол-3-тіону, що містять метоксифенільні замісники: дис. ... канд. фарм. наук: 15.00.02 / Запорізький державний медичний університет МОЗ України. Запоріжжя, 2016. 235 с.

Чекман І.С., Беленічев І.Ф., Нагорна О.О., Горчакова Н.О. та ін. Доклінічне вивчення специфічної активності потечійних лікарських засобів первинної та вторинної нейропротекції: методичні рекомендації. Київ: ДП «Державний експертний центр МОЗ України», 2016. 93 с.

Liguori I., Russo G., Curcio F., Bulli G., Aran L., Della-Morte D., Gargiulo G., Testa G., Cacciatore F., Bonaduce D., Abete P. Oxidative stress, aging, and diseases. *Clin Interv Aging*. 2018. V. 13. P. 757–772. <https://doi.org/10.2147/CIA.S158513>

Halliwell B., Gutteridge J. M. Free radicals in biology and medicine. Oxford: Clarendon Press, 1985. 346 p.

Halliwell B. Molecular Biology of free Radicals in Human Diseases. London: St. Lucia: OICA, 1999. 410 p.

Iakovou E., Kourti M.A. Comprehensive Overview of the Complex Role of Oxidative Stress in Aging, The Contributing Environmental Stressors and Emerging Antioxidant Therapeutic Interventions. *Front. Aging Neurosci., Sec. Cellular and Molecular Mechanisms of Brain-aging*. 2022. V. 14. P. 1–29. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2022.827900>

McGrow C.P. Experimental Cerebral Infarction Effects of Pentobarbital in Mongolian Gerbils. *Arch. Neurol*. 1977. V. 34. № 6. P. 334–336. <https://doi.org/10.1001/archneur.1977.00500180028006>

Sekhon M.S., Ainslie P.N., Griesdale D.E. Clinical pathophysiology of hypoxic ischemic brain injury after cardiac arrest: a «two-hit» model. *Crit Care*. 2017. V. 21 (90). P. 1–10. <https://doi.org/10.1186/s13054-017-1670-9>

Zarubin I.V., Lukk M.V., Shabanov P.D. Antihypoxic and Antioxidant Effects of Exogenous Succinic Acid and Aminothiols Succinate-Containing Antihypoxants. *Bulletin of experimental biology and medicine*. 2012. V. 153 (3). P. 336–339. <https://doi.org/10.1007/s10517-012-1709-5>

References (translated & transliterated)

Bjelenichev, I.F., & Demchenko, A.V. (2015). Porivnjajlne ocinjvannja efektyvnosti diji suchasnykh nejroprotektoriv v umovakh eksperymentalnojji khronichnojji ishemiji mozku [Comparative evaluation of the effectiveness of modern neuroprotectors in conditions of experimental chronic brain ischemia]. *Zaporizhkyj medychnyj zhurnal [Zaporizhzhia Medical Journal]*, 2 (89), 37–41 [in Ukrainian].

Burchynskij, S.Gh. (2021). Strateghija i kryteriji vyboru farmakoterapiji pochatkovykh porushenj mozkovogho krovoobighu u praktyci simejnogho likarja [Strategy and criteria for the selection of pharmacotherapy of initial disorders of cerebral blood circulation in the practice of a family doctor]. *Liky Ukrajinjy [Medicines of Ukraine]*, 5(251), 12–15 [in Ukrainian].

Vazhnycha, O.M., Lucenko, R.V., Vlasenko, N.O., & Dev'jatkina, N.M. (2022). Efekty sukcyinatovmisnogo preparatu ta jogho kombinaciji z koloidnym infuzijnym rozchynom pry eksperymentalnij terapiji krovovtraty [Effects of a succinate-containing drug and its combination with a colloidal infusion solution in the experimental therapy of blood loss]. *Farmakologhija ta likarsjka toksykologhija [Pharmacology and medicinal toxicology]*, 16(1), 27–35. <https://doi.org/10.33250/16.01.027> [in Ukrainian].

Kompanecj, I.V., & Ostapchenko, L.I. (2013). Doslidzhennja membrannykh bilkiv ta lipidiv: navch. posibnyk (dlja studentiv NNC «Instytut biologhiji») [Study of membrane proteins and lipids: education. manual (for students of the Institute of Biology)]. Kyjiv: KNU im. T. Shevchenka [in Ukrainian].

Lytvynenko, O.S. (2018). Nejroprotektivna aktyvnistj moduljatoriv systemy ghlutationu v umovakh modeljuvannja cerebraljnoji ishemiji [Neuroprotective activity of modulators of the glutathione system in conditions of simulation of cerebral ischemia]. *Candidate's thesis*. Zaporizhzhja [in Ukrainian].

Mekhed, O.B., & Tkachenko, O.V. (2020). Matematychni metody v biologhiji: metodychni rekomendacii dlja studentiv pryrodnychykh specialnostej [Mathematical methods in biology: methodological recommendations for students of natural sciences]. Chernighiv: NUChK [in Ukrainian].

Ostapchenko, L.I., Kompanecj, I.V., & Synelnyk, T.B. (2017). Biologhichni membrany ta osnovy vnutrishnjoklitynnoji syghnalizaciji: metody doslidzhennja: navch. posib [Biological membranes and the basics of intracellular signaling: research methods: study guide]. Kyjiv: VPC «Kyjivskijkyj universytet» [in Ukrainian].

Petrusha, Yu.Yu. (2015). Doslidzhennja antydepresyвної aktyvnosti dynatrijevoji soli 2-(pyridyn-4-iltio)burshtynovoji kysloty [Study of antidepressant activity of disodium salt 2-(pyridin-4-ylthio)succinic acid]. *Nauk. visn. Skhidnojevrops'kogo nacional'nogo universytetu im. Lesi Ukrajinky. Serija: Biologhichni nauky [Scientific Bulletin of the East European National University named after Lesya Ukrainka. Series: Biological Sciences]*, 2(302), 191–194 [in Ukrainian].

Petrusha, Yu.Yu. (2016). Nootropna ta antyhipoksychna aktyvnistj dynatrijevoji soli 2-(pyridyn-4-iltio)burshtynovoji kysloty v doslidakh in vivo [Nootropic and antihypoxic activity of the disodium salt of 2-(pyridin-4-ylthio)succinic acid in vivo experiments]. *Visnyk Ljvivskogo universytetu. Serija biologhichna [Bulletin of Lviv University. Biological series]*, 72, 187–193 [in Ukrainian].

Sameljuk, Yu.Gh., Kaplaushenko, A.Gh., Bjelenichev, I.F., Abramov, A.V., Bukhtiarova, N.V., Morhuntsova, S.A., & Pavlov, S.V. (2015). Syntez ta doslidzhennja biologhichno aktyvnykh pokhidnykh 1,2,4-triazol-3-tionu, shcho mistyat' metoksyfenil'ni zamisnyky: [Synthesis and research of biologically active derivatives of 1,2,4-triazole-3-thione containing methoxyphenyl substituents:]. *Dys. na zdobuttja naukovogo stupenja kandydata farmakologhichnykh nauk Zaporiz'kyy derzhavnyy medychnyy universytet MOZ Ukrayiny. Zaporizhzhya [Dissertation for obtaining the scientific degree of candidate of pharmacological sciences Zaporizhzhia State Medical University, Ministry of Health of Ukraine. Zaporizhzhia] (patent 98871 Ukrayina)* [in Ukrainian].

Chekman, I.S., Bjelenichev, I.F., Naghorna, O.O., Ghorchakova, N.O., Luk'janchuk, V.D., Bukhtiarova, N.V., Ghorbachova, S.V., & Syrova, Gh.O. (2016). Doklinichne vyvchennja specyfichnoji aktyvnosti potecijnykh likarsjkykh zasobiv pervynnoji ta vtorynnoji nejroprotekciji: metodychni rekomendacii [Preclinical study of the specific activity of potential drugs for primary and secondary neuroprotection: methodological recommendations]. Kyjiv: DP «Derzhavnyj ekspertnyj centr MOZ Ukrayiny» [in Ukrainian].

Liguori, I., Russo, G., Curcio, F., Bulli, G., Aran, L., Della-Morte, D., Gargiulo, G., Testa, G., Cacciatore, F., Bonaduce, D., & Abete, P. (2018). Oxidative stress, aging, and diseases. *Clin Interv Aging*, 13, 757–772. <https://doi.org/10.2147/CIA.S158513> [in English].

Halliwell, B., & Gutteridge, J.M. (1985). *Free radicals in biology and medicine*. Oxford: Clarendon Press [in English].

Halliwell, B. (1999). *Molecular Biology of free Radicals in Human Diseases*. London: St. Lucia: OICA [in English].

Iakovou, E., & Kourti, M.A. (2022). Comprehensive Overview of the Complex Role of Oxidative Stress in Aging, The Contributing Environmental Stressors and Emerging Antioxidant Therapeutic Interventions. *Front. Aging Neurosci., Sec. Cellular and Molecular Mechanisms of Brain-aging*, 14, 1–29. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2022.827900> [in English].

McGrow, C.P. (1977). Experimental Cerebral Infarction Effects of Pentobarbital in Mongolian Gerbils. *Arch. Neurol.*, 34(6), 334–336. <https://doi.org/10.1001/archneur.1977.00500180028006> [in English].

Sekhon, M.S., Ainslie, P.N., & Griesdale, D.E. (2017). Clinical pathophysiology of hypoxic ischemic brain injury after cardiac arrest: a «two-hit» model. *Crit Care*, 21(90), 1–10. <https://doi.org/10.1186/s13054-017-1670-9> [in English].

Zarubin, I.V., Lukk, M.V., & Shabanov, P.D. (2012). Antihypoxic and Antioxidant Effects of Exogenous Succinic Acid and Aminothiols Succinate-Containing Antihypoxants. *Bulletin of experimental biology and medicine*, 153(3), 336–339. <https://doi.org/10.1007/s10517-012-1709-5> [in English].

Отримано: 05.07.2023
Прийнято: 13.10.2023