

Л. І. Маринич<sup>1</sup>, Г. І. Степанюк<sup>1</sup>, О. С. Пашинська<sup>1</sup>,  
С. І. Коваленко<sup>2</sup>, О. Ю. Воскобойнік<sup>2</sup>

## Вплив похідних 6-заміщених 3R-2H- [1,2,4]тріазино [2,3-с]хіназолін-2-онів (сполук МТ-279 та МТ-282) на центральну та церебральну гемодинаміку інтактних тварин та за умов моделювання гострого порушення мозкового кровотоку

<sup>1</sup>Вінницький національний медичний університет імені М. І. Пирогова

<sup>2</sup>Запорізький державний медичний університет

**Ключові слова:** похідні 6-заміщених 3R-2H- [1,2,4]тріазино [2,3-с]хіназолін-2-онів, вінпоцетин, об'ємна швидкість мозкового кровотоку

Велике медико-соціальне значення проблеми судинних захворювань головного мозку зумовлене їхньою широкою поширеністю, важкістю перебігу, а також високими показниками інвалідизації та смертності населення [6, 9]. Верхівкою «айсберга» вказаних захворювань є гострі порушення мозкового кровообігу (ГПМК). Серед різних видів ГПМК лідируюче місце посідає ішемічний інсульт, смертність від якого протягом першої доби сягає 25 %. До кінця 3-го тижня (гостра стадія ГПМК) смертність сягає 32–42 % [7, 13]. Висока частота ГПМК у цілому, та, зокрема, ішемічного інсульту, ступінь його важкості, а також висока летальність обумовлюють необхідність пошуку засобів захисту головного мозку від ішемічного та реперфузійного пошкодження, зменшення розмірів інфаркту мозку та вираженості неврологічних порушень [9].

Сьогодні на фармацевтичному ринку існує арсенал різних за своїм механізмом та мішенню дії церебропротекторів, однак вони не завжди задовольняють потреби клініцистів через недостатню ефективність та наявність побічних ефектів, що обмежують їхнє застосування [6, 11]. Це спонукає до пошуку нових речовин із захисною

дією на ішемізований мозок, придатних для створення на їхній основі нових лікарських засобів.

У попередніх дослідженнях нами було встановлено, що похідні 6-заміщених 3R-2H-[1,2,4]тріазино [2,3-с]хіназолін-2-онів (сполуки МТ-279 та МТ-282) мають виразний церебропротекторний ефект на моделі двобічної оклюзії загальних сонних артерій у ненаркотизованих щурів, підтверджений вірогідним зниженням показника летальності тварин з ГПМК у критичний період експерименту та відстроченням їхньої загибелі [3]. Оскільки при ГПМК має місце прогресуюче зниження мозкового кровотоку з наступним розвитком гіпоксичних та ішемічних процесів, кінцевою точкою яких є розвиток некрозу нейронів, представляло інтерес дослідити вплив сполук МТ-279 та МТ-282 на кровопостачання головного мозку та центральну гемодинаміку.

*Мета дослідження* – охарактеризувати вплив сполук МТ-279 та МТ-282 на церебральну та центральну гемодинаміку в інтактних тварин та за умов моделювання ГПМК, як можливого механізму їхньої нейропротекторної дії.

**Матеріали та методи.** Першу серію досліджень проведено на 20 білих наркотизованих (пропофол 60 мг/кг, внутрішньочеревинно) щурах лінії Вістар обох статей, масою 180–200 г, розподілених на 4 групи по 5 тварин у кожній. Сполуки МТ-279 та МТ-282, узяті в оптимальних терапевтичних за поперед-

нім дослідженням дозах, вводили внутрішньовенно (в/в) одноразово окремо двом групам тварин після визначення фонових показників об'ємної швидкості мозкового кровотоку (ОШМК). 3-я група тварин отримувала препарат порівняння вінпоцетин у дозі 5 мг/кг, що за даними літератури [5] викликає достатньо виразний стимулюючий ефект на кровопостачання головного мозку. 4-та група тварин – контроль, отримувала аналогічним шляхом еквівалентну кількість 0,9 % розчину NaCl (2 мл/кг). ОШМК вимірювали за допомогою флоуметра Transonik Animal Research Flowmeters T-106 Series (USA). Периваскулярний датчик Transonik Flowprobe # 1RB1854, накладений на загальну сонну артерію, фіксував швидкість кровотоку в мл/хв. Артеріальний тиск (АТ) у стегновій артерії щурів визначали за допомогою датчика Pressure Transducer. Результати моніторингу фіксували на жорсткому диску комп'ютера у вигляді графічних даних. Спостереження вели протягом 60 хв з інтервалом 5–10 хв.

Другу серію досліджень проведено за умов ГПМК, що моделювали в наркотизованих (пропофол 60 мг/кг, внутрішньочеревинно) 15 котів-самців масою 2,8–4,0 кг, розподілених на 3 групи по 5 особин у кожній. У тварин усіх груп після визначення фонових показників ОШМК та рівня АТ проводили перев'язку загальної сонної артерії справа до місця її біфуркації. Лікування проводили триразовим в/в введенням окремо сполуки МТ-279 (10 мг/кг) та вінпоцетину (5 мг/кг): перше введення через 40 хв після моделювання патологічного стану (у межах терапевтичного вікна), а інші два – з інтервалом у 8 год. Третя (контрольна) група котів отримувала еквівалентну кількість 0,9 % розчину NaCl у такі самі часові проміжки. Показники ОШМК та рівнів АТ визначали так само, як у першій серії дослідів. Ступінь насичення киснем крові (SaO<sub>2</sub>) вимірювали пульсоксиметром UTASOXI Pulse Oximeter 200. Рівень центрального венозного тиску (ЦВТ) визначали в магістральній вені-флеботонометром. Ефективність МТ-279 та вінпоцетину оцінювали за динамі-

кою (у %) показників ОШМК, SaO<sub>2</sub>, АТ та ЦВТ відносно початкового рівня, прийнятого за 100 %, а також порівняно з контрольною групою тварин. Вплив досліджуваних речовин на показники гемодинаміки фіксували через 24 год після першого введення речовин. Статистичну обробку цифрових даних проводили за методом варіаційної статистики з визначенням t-критерію Стьюдента, зміни вважали вірогідними при P ≤ 0,05.

**Результати та їх обговорення.** У першій серії дослідів встановлено, що в щурів контрольної групи після в/в введення 0,9 % розчину NaCl (з 5 хв спостереження) (рис. 1) відмічали прогресуюче зниження показника ОШМК, який наприкінці дослідів зменшився в середньому на 26 % відносно початкового рівня. Зазначена динаміка показника ОШМК на тлі введення 0,9 % розчину NaCl узгоджується з даними літератури [2].

Уведення щурам сполук МТ-279 та МТ-282 подібно до вінпоцетину призвело до зростання показника ОШМК з 5 хв спостереження як відносно початкового рівня, так і відносно тварин контрольної групи (рис. 1). При цьому максимальний приріст ОШМК під впливом досліджуваних речовин мав місце на 25–30 хв дослідів і становив відповідно 69,71 %, 18,07 % та 53,16 % відносно

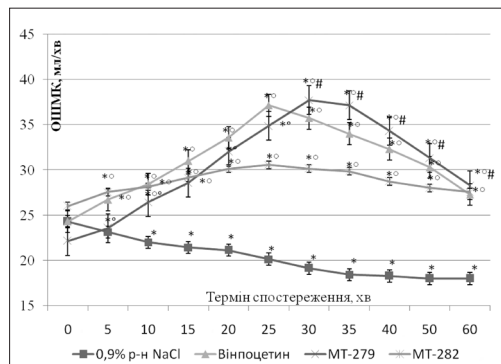


Рис. 1. Динаміка об'ємної швидкості мозкового кровотоку на тлі в/в введення сполук МТ-279 (10 мг/кг), МТ-282 (10 мг/кг) та вінпоцетину (5 мг/кг) у наркотизованих щурів ( $M \pm m$ ,  $n = 5$ ).

Примітка. Тут і на рис. 2: \*P < 0,05 відносно початкового показника; °P < 0,05 відносно 0,9 % NaCl (2 мл/кг в/в); #P < 0,05 відносно вінпоцетину (5 мг/кг в/в).

початкового рівня ( $P < 0,05$ ). У подальшому рівень ОШМК під впливом сполук МТ-279, МТ-282 і вінпоцетину зменшувався, але на 60 хв спостереження залишався вищим від початкового. Це може бути свідченням того, що стимулююча дія зазначених речовин на мозковий кровотік є більше 1 год. За величиною максимального приросту ОШМК найефективнішою виявилася сполука МТ-279, яка вірогідно переважала МТ-282 та вінпоцетин.

Встановлено також, що одноразове в/в введення тваринам 0,9 % розчину NaCl у дозі 2 мл/кг супроводжувалося (з 15 хв спостереження), прогресуючим зниженням АТ відносно початкового рівня (рис. 2). На тлі введення сполуки МТ-279 спостерігалось певне підвищення рівня АТ відносно контрольної групи тварин (максимально на 12 %), хоча відносно фонового показника АТ протягом досліджу не змінювався. Сполука МТ-282 майже не впливала на динаміку рівня АТ порівняно з контролем. На відміну від МТ-279 та МТ-282, під впливом вінпоцетину відмічали подальше (максимально на 13 %) зниження АТ ( $P < 0,05$ ) у всі терміни дослідження відносно контрольного показника.

Порівнюючи показники ОШМК та рівня АТ під впливом сполук МТ-279 та МТ-282, можна зазначити, що стимуляція ними мозкового кровотоку на відміну від вінпоцетину, відбувалася без суттєвих змін АТ. Це дає підставу припустити, що посилення кровопостачання головного мозку на тлі досліджуваних речовин, імовірно, є наслідком їхньої прямої судинорозширювальної дії.

Отже, сполукам МТ-279 та МТ-282, як і вінпоцетину, притаманна стимулююча дія на кровопостачання головного мозку. При цьому більш ефективною є сполука МТ-279, яку було відібрано для подальшого дослідження за умов ГПМК.

Із даних, наведених у таблиці, видно, що в групі контрольних тварин через 24 год після моделювання ГПМК мало місце прогресуюче зниження показників ОШМК,  $SaO_2$ , АТ та ЦВТ.

Лікувальне введення котам з ГПМК сполуки МТ-279 так само, як і вінпоцетину, вірогідно протидіяло зниженню

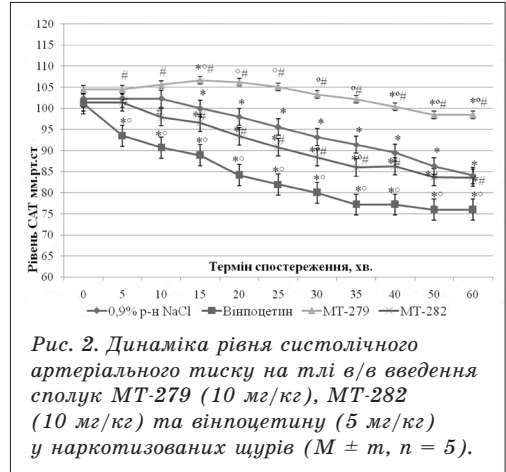


Рис. 2. Динаміка рівня систолічного артеріального тиску на тлі в/в введення сполук МТ-279 (10 мг/кг), МТ-282 (10 мг/кг) та вінпоцетину (5 мг/кг) у наркотизованих щурів ( $M \pm m, n = 5$ ).

показників ОШМК,  $SaO_2$ , АТ та ЦВТ як відносно контрольної групи тварин, так і фонових показників. Так, на тлі МТ-279 рівень ОШМК на 24 год спостереження був на 30 % вищим відносно контролю та на 13 % відносно референс-препарату ( $P < 0,05$ ). Вказана сполука переважала також вінпоцетин за спроможністю нормалізувати АТ і ЦВТ, співставляючись з ним за нормалізуючим впливом на  $SaO_2$  (таблиця).

Отже, наведені дані вказують на те, що за умов ГПМК сполука МТ-279, як і вінпоцетин, проявляє властивість нормалізувати показники центральної й церебральної гемодинаміки. При цьому за ефективністю протидіяти зниженню показників ОШМК, АТ та ЦВТ сполука МТ-279 вірогідно переважає препарат порівняння, співставляючись з ним за впливом на насиченість крові киснем.

Таким чином, оцінюючи результати проведених досліджень, можна зазначити, що похідним 6-заміщених 3R-2H- [1,2,4]тріазино [2,3-с]хіназолін-2-онів – сполукам МТ-279 та МТ-282, притаманна властивість посилювати кровопостачання головного мозку в інтактних тварин, не впливаючи при цьому на рівень АТ. Сполука МТ-279, за стимулюючим впливом на рівень ОШМК вірогідно переважає вінпоцетин (5 мг/кг в/в) та, як і вінпоцетин, за умов ГПМК сприяє нормалізації показників центральної та церебральної гемодинаміки. Стимулюючий вплив МТ-279 на кровопостачання головного мозку, імовірно, є результатом її прямої вазодилатуючої дії, що

Показники гемодинаміки (% змін до фону) у котів з моделлю гострого порушення мозкового кровообігу на тлі введення сполуки МТ-279 (10 мг/кг, в/в) та вінпоцетину (5 мг/кг, в/в) (n = 5)

Умови досліджу	ОШМК	SaO <sub>2</sub>	АТ	ЦВТ
ГПМК+ 0,9 % розчин NaCl	-49,33 ± 2,65°	-7,50 ± 0,54°	-27,32 ± 2,14°	-45,91 ± 1,60°
ГПМК+ МТ-279	-18,95 ± 1,23#*	-1,21 ± 0,64#	-4,78 ± 0,64#*	-17,79 ± 0,85#*
ГПМК+ Вінпоцетин	-31,99 ± 1,23#	-1,41 ± 0,42#	-10,85 ± 1,20#	-25,50 ± 1,71#*

Примітки. °P < 0,05 відносно фонових показників; #P < 0,05 відносно контролю; \*P < 0,05 відносно вінпоцетину.

може бути основою її церебропротекторного ефекту.

Ще одним механізмом захисної дії МТ-279 на ішемізований мозок може бути її спроможність збільшувати відтік Ca<sup>2+</sup> від ішемізованої півкулі [4], оскільки, як відомо, внутрішньоклітинне накопичення Ca<sup>2+</sup> є ключовим механізмом деструктивних процесів, що лежать в основі некротичної смерті нейронів [8, 12, 14].

## Висновки

1. Одноразове введення інтактним щурам похідних 6-заміщених 3R-2H- [1,2,4]тріазино [2,3-с]хіназолін-2-онів – сполук МТ-279

та МТ-282 (10 мг/кг, в/в) так само, як і вінпоцетину (5 мг/кг), супроводжується посиленням кровопостачання головного мозку тварин. У більшому ступені така властивість притаманна МТ-279, що за своєю ефективністю переважала референс-препарат у 1,3 рази.

2. При лікувальному триразовому внутрішньовенному введенні котам з ГПМК сполуки МТ-279 має місце зростання ОШМК та нормалізація показників АТ, ЦВТ. За ступенем впливу на ці показники сполука МТ-279 переважає референс-препарат, але співставна з ним за впливом на насиченість крові киснем.

1. Гусев Е. И. Ишемия головного мозга / Е. И. Гусев, В. И. Скворцова. – М.: Медицина, 2001. – 328 с.
2. Иващев М. Н. Влияние кавинтона на системную и региональную гемодинамику у бодрствующих и наркотизированных крыс / М. Н. Иващев, Е. Р. Мартынова, О. С. Медведев // Фармакол. и токсикол. – 1989. – № 1. – С. 59–62.
3. Скринінг церебропротекторної дії серед нових похідних 1,2,4 тріазинохіназоліну в умовах гострої експериментальної ішемії головного мозку / Г. І. Степанюк, Л. І. Маринич, Г. Г. Берест, С. І. Коваленко // Фармакологія та лікарська токсикологія. – 2010. – № 1–2 (14–15). – С. 75–78.
4. Вплив похідного 6-заміщених 3R-2H- [1,2,4]тріазино [2,3-с]хіназолін-2-онів (сполуки МТ-279) на стан кислотно-лужної рівноваги та рівень Ca<sup>2+</sup> у крові гербел з моделлю гострого порушення мозкового кровообігу / Г. І. Степанюк, Л. І. Маринич, О. А. Ходаківський [та ін.] // Фармакологія та лікарська токсикологія. – 2012. – № 1 (26). – С. 19–23.
5. Терапевтична ефективність вінборону при гострому порушенні мозкового кровообігу в експерименті / Г. І. Степанюк, О. В. Дякова, Н. І. Волощук [та ін.] // Ліки. – 2002. – № 5–6. – С. 59–62.
6. Черний В. И. Острая церебральная недостаточность / Черний В. И., Ельский В. Н., Колесников А. Н. – Донецк: ООО «ИПП Промінь», 2007. – 514 с.
7. Adibhatla R. J. Cytidine 5-diphosphocholine (CDP-choline) in stroke and other CNS disorders / R. J. Adibhatla, J. R. Hatcher // J. Neurochem. Res. – 2005. – V. 30. – P. 15–23.
8. Akaike N. Distribution of different types of calcium channels in the brain structures / N. Akaike // Neurophysiology. – 1997. – V. 29, № 4–5. – P. 297–306.
9. Lopez M. F. Discrimination of ischemic and hemorrhagic strokes using a multiplexed, mass spectrometry-based assay for serum apolipoproteins coupled to multi-marker ROC algorithm / M. F. Lopez, D. A. Sarracino, A. Prakashetal // Proteomics. Clin. Appl. – 2012. – V. 6, № 3–4. – P. 190–200.
10. Durucan A. Acute ischemic stroke: Overview of major experimental rodent models, pathophysiology, and therapy of focal cerebral ischemia / A. Durucan, T. Tatlisumak // Pharm. Biochem. And Behav. – 2007. – V. 87. – P. 179–197.
11. Peter A. Guide lines for Management of Ischaemic Stroke and Transient Ischaemic Attack. 2008 / A. Peter // The European Stroke Organisation (ESO) Executive Committee and the ESO Writing Committee // URL: <http://www.eso-stroke.org/recommendations>

- 
12. Resnik L. N. Cellular calcium and magnesium metabolism in the pathophysiology and treatment of hypertension and related metabolic disorders / L. N. Resnik // An. J. Med.– 1992.– V. 93.– № 2.– P. 11–20.
  13. Torp R. Differential expression of the glial glutamate transporters in the rat brain / R. Torp // Eur. J. Neurosci.– 2000.– V. 6, № 1.– P. 936–942.
  14. Wingspan experience in the treatment of symptomatic intracranial atherosclerotic disease after anti-thrombotic failure / E. A. Samaniego, F. Tari-Capone, L. M. Limaetal // J. Neurointerv. Surg.– 2012.– Apr. 27 [Epub. ahead. of print.].

**Л. И. Маринич, Г. И. Степанюк, О. С. Пашинская, С. И. Коваленко,  
О. Ю. Воскобойник**

**Влияние производных 6-замещенных 3R-2H- [1,2,4] триазино [2,3-с] хиназолин-2-онов (соединений МТ-279 и МТ-282) на центральную и церебральную гемодинамику интактных животных и в условиях моделирования острого нарушения мозгового кровотока**

В опытах на интактных наркотизированных крысах установлено, что производные 6-замещенных 3R-2H- [1,2,4] триазино [2,3-с] хиназолин-2-онов - соединения МТ-279 и МТ-282 (10 мг / кг внутривенно) так же, как и винпоцетин (5 мг/кг внутривенно) увеличивают объемную скорость мозгового кровотока, практически не влияя на уровень артериального давления. Лечебное введение (трижды в сутки) котам с острым нарушением мозгового кровообращения соединения МТ-279 (10 мг/кг внутривенно), как и винпоцетина (5 мг/кг внутривенно), вызывало увеличение объемной скорости мозгового кровообращения, нормализацию артериального и центрального венозного давления. По этим показателям соединение МТ-279 превосходило референс-препарат, сопоставляясь с ним по влиянию на насыщение крови кислородом.

*Ключевые слова: производные 6-замещенных 3R-2H- [1,2,4] триазино [2,3-с] хиназолин-2-онов, винпоцетин, объемная скорость мозгового кровотока*

**L. I. Marynych, H. I. Stepaniuk, O. S. Pashyns'ka,  
S. I. Kovalenko, O. Y. Voskoboynik**

**The effect of 6-substituted 3R-2H- [1,2,4] triazino [2,3-c] quinazolin-2-ons (compound MT-279 and MT-282) on the central and cerebral hemodynamics of intact animals and under the acute ischemic stroke modeling**

It was found out in the experiments on intact anesthetized rats that 6-substituted derivatives of 3R-2H- [1,2,4]triazin [2,3-c] quinazolin-2-ons (compounds MT-279 and MT-282 (10 mg / kg intravenously) as well as Vinpocetine (5 mg / kg intravenously) increase the volume rate of cerebral blood flow, without affecting blood pressure. The therapeutic use of the compound MT-279 (three times a day) on cats that suffered from acute ischemic stroke, caused the growth of volume rate of cerebral blood flow, normalization of arterial and central venous pressure. This compound MT-279 prevailed the reference drug being close in the effect on blood oxygen saturation.

*Key words: 6-substituted derivatives of 3R-2H- [1,2,4] triazino [2,3-c] quinazolin-2-ons, vinpocetine, the volume rate of cerebral blood flow*

---

*Надійшла: 01.04.2013 р.*

**Контактна особа:** Степанюк Г. І., доктор медичних наук, професор, кафедра фармакології, Вінницький національний медичний університет імені М. І. Пирогова, вул. Пирогова, 56, м. Вінниця, 21018. Тел.: + 38 0 432 61 14 00.