

УДК: 615:547.29:599.323.4

О. В. Почелова¹, Г. І. Степанюк¹, Н. Г. Чорноіван¹, С. І. Коваленко²,
О.Ю. Восковойник²

¹ Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова

² Запорізький державний медичний університет

ХАРАКТЕРИСТИКА ДІЇ ПОХІДНИХ (3-*R*-ОКСО-2Н-[1,2,4]-ТРИАЗИНО-[2,3-*C*]-ХІНАЗОЛІН-6-ІЛ) КАРБОНОВИХ КИСЛОТ НА ДИНАМІЧНУ ТА СТАТИЧНУ ВИТРИВАЛІСТЬ ЩУРІВ

*Курсове (5-денне) внутрішньоочеревинне введення щурам похідних (3-*R*-оксо-2Н-[1,2,4]-триазино-[2,3-*c*]-хіназолін-6-іл) карбонових кислот з лабораторними шифрами AV-224, AV-227, DSK-38 та DSK-39 в дозах, що дорівнюють їх ЕД50 за плавальним тестом, подібно до бемітилу сприяє вірогідному підвищенню динамічної (тривалість бігу у третбані) та статичної (час утримання на стрижні, що обертається) витривалості організму. Сполука-лідер AV-224 за ефективністю в заданих умовах експерименту переважала еталонний актопротектор відносно у 3,3 та 2,8 рази.*

Ключові слова: похідні (3-*R*-оксо-2Н-[1,2,4]-триазино-[2,3-*c*]-хіназолін-6-іл) карбонових кислот, бемітил, актопротекторна дія.

В екстремальних ситуаціях (гіпо- та гіпертермія, гіпоксичні стани, гіподинамія тощо) з метою підвищення фізичної витривалості організму досить часто використовують актопротектори. Однак на сьогоднішній день арсенал лікарських засобів цієї групи представлений практично одним бемітилом. До того ж він не завжди достатньо ефективний та не позбавлений побічних реакцій, які обмежують його використання [4].

У зв'язку з цим пошук нових речовин з актопротекторною дією, придатних для створення на їх основі нового лікарського засобу, є актуальною задачею фармакології. Перспективними в цьому плані є похідні (3-*R*-оксо-2Н-[1,2,4]-триазино-[2,3-*c*]-хіназолін-6-іл) карбонових кислот (ПКК), у яких в попередніх дослідженнях нами встановлена спроможність підвищувати фізичну витривалість щурів за плавальним тестом. Найбільш виразну дію при одноразовому введенні в організм проявили сполуки з лабораторними шифрами AV-224, AV-227, DSK-38 та DSK-39, які за величиною їх показника ЕД50 переважали в активності еталонний препарат бемітил у 5-7 разів [5]. У зв'язку з цим, представляло інтерес дослідити вплив вказаних речовин на динамічну та статичну витривалість тварин при курсовому введенні в організм.

МЕТА РОБОТИ

Дати порівняльну характеристику впливу сполук AV-224, AV-227, DSK-38 та DSK-39 та бемітилу на динамічну та статичну виносливість щурів при курсовому введенні в організм, виявити сполуку-лідера.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Дослідження проведено на 36 нелінійних щурах обох статей масою 170-220 г, розбитих на 6 груп по 6 тварин у кожній. Актопротекторну дію сполук AV-224 (5,6 мг/кг), AV-227 (6,9 мг/кг), DSK-38 (4,8 мг/кг) та DSK-39 (5,5 мг/кг) та еталонний препарат бемітил (34 мг/кг) оцінювали після 5-денного профілактичного внутрішньоочеревинного (в/о) введення в добових дозах, що дорівнювали їх ЕД50 за плавальним тестом [5]. Інтактні щурі (контрольна група) в цей час отримували еквівалентний об'єм 0,9% розчину NaCl. На 5 добу експерименту, через 1-2 год після останнього введення речовин досліджували динамічну витривалість тварин у третбані при швидкості руху стрічки 42 м/хв та куті нахилу доріжки 10°. Визначали показник тривалості (у хв.) бігу тварин до повного стомлення, критерієм якого вважали неспроможність тварин до подальшого бігу при стимуляції задніх кінцівок електричними

розрядами (35–40В перемінного струму) на стартовій лінії бігової доріжки [8]. Наступного дня визначали статичну витривалість щурів за показником тривалості (у хв.) їх утримання на горизонтальному стрижні, що обертається зі швидкістю 15 об/хв [1]. Величину актопротекторного ефекту на тлі дії кожної речовини оцінювали за динамікою (у%) показників відносно аналогічного контролю, прийнятого за 100%.

Цифрові дані обробляли методом варіаційної статистики із визначенням *t*-критерію Ст'юдента [3], зміни показників вважали вірогідними при $p \leq 0,05$. Результати наведено у таблиці.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Тривалість бігу у третбані інтактних щурів становила у середньому $4,79 \pm 0,2$ хв. Після курсового введення тваринам досліджува-

них сполук AV-224, AV-227, DSK-38 та DSK-39, як і на тлі введення бемітилу, мало місце значне зростання фізичної виносливості щурів, про що свідчило вірогідне збільшення величини їх показника тривалості бігу у третбані. В найбільшій мірі сприяли підвищенню динамічної витривалості організму сполуки AV-224 та DSK-38: під їх впливом тривалість бігу щурів у третбані зростає відносно інтактних тварин відповідно на 263 та 133,6%. Під дією бемітилу даний показник збільшився на 80%. Тобто, вказані ПКК в даному дослідженні за ефективністю переважали еталонний актопротектор відповідно у 3,3 та 1,7 рази. Решта досліджуваних ПКК практично співставлялись з бемітилом за спроможністю підвищувати динамічну витривалість організму (див. табл. 1).

Таблиця. 1

ВПЛИВ КУРСОВОГО ВВЕДЕННЯ ЩУРАМ ДОСЛІДЖУВАНИХ СПОЛУК ТА БЕМІТИЛУ НА ТРИВАЛІСТЬ БІГУ ТВАРИН У ТРЕТБАНІ ТА ТРИВАЛІСТЬ УТРИМАННЯ НА СТРИЖНІ, ЩО ОБЕРТАЄТЬСЯ, $M \pm m$, $N=6$.

Групи тварин	Доза, мг/кг	Тривалість бігу у третбані, хв	Динаміка відносно контролю, %	Тривалість утримання на стрижні, що обертається, хв.	Динаміка відносно контролю, %
Інтактні щурі (контроль)	—	$4,79 \pm 0,2$	—	$1,37 \pm 0,17$	—
AV-224	5,6	$17,41 \pm 1,83^{* \#}$	+263,0	$4,17 \pm 0,71^{* \#}$	+204,4
AV-227	6,9	$10,46 \pm 0,78^{*}$	+108,4	$2,39 \pm 0,28^{*}$	+74,4
DSK-38	4,8	$11,19 \pm 0,65^{* \#}$	+133,0	$3,24 \pm 0,46^{*}$	+136,5
DSK-39	5,5	$9,67 \pm 0,64^{*}$	+102,0	$2,85 \pm 0,29^{*}$	+108,0
Бемітил	34,0	$8,62 \pm 0,49^{*}$	+80,0	$2,36 \pm 0,34^{*}$	+72,3

Примітки: 1) * — $p \leq 0,05$ відносно контролю; 2) # — $p \leq 0,05$ відносно бемітилу.

У другій частині дослідження нами встановлено, що показник тривалості утримання інтактних щурів на стрижні, що обертається, становив у середньому $1,37 \pm 0,17$ хв. 5-денне введення щурам досліджуваних ПКК, як і бемітилу, супроводжувалось помітним збільшенням величини цього показника, що вказувало на спроможність досліджуваних речовин підсилювати статичну витривалість організму.

За ефективністю досліджувані ПКК та еталонний актопротектор розташувались у такій послідовності: AV-224 \geq DSK-38 \geq DSK-39 \geq AV-227 \geq бемітил. При цьому найбільш ефективна сполука AV-224 вірогідно переважала бемітил у 2,8 рази, решта ПКК співставлялись з ним (див. табл.).

Таким чином, результати проведеного дослідження показали, що похідні (3-*R*-оксо-2Н-[1,2,4]-триазино-[2,3-*c*]-хіназолін-6-іл) карбонових кислот з лабораторними шифрами AV-224, AV-227, DSK-38 та DSK-39 при курсовому (5-денному) введенні в дозах, що дорівнюють їх ЕД50 за плавальним тестом, подібно до бемітилу спроможні підвищувати як динамічну (біг у третбані), так і статичну (утримання на стрижні, що обертається) витривалість організму. При цьому сполукою-лідером є AV-224, яка в зазначених умовах експерименту вірогідно переважала за ефективністю еталонний препарат відповідно у 3,3 та 2,8 рази.

Властивість досліджуваних ПКК підвищувати фізичну витривалість організму можна

пов'язати із здатністю сполук цього класу стимулювати кровопостачання життєво важливих органів (мозку та серця) [2; 7], які в найбільшій мірі страждають при фізичних навантаженнях організму [6]. Сполука AV-224 представляє інтерес для подальшого поглибленого вивчення її фармакологічних властивостей та безпечності на предмет придатності для створення на її основі нового актопротектора, конкурентоспроможного з бемітилом.

ВИСНОВКИ ТА ПЕРСПЕКТИВИ ПОДАЛЬШИХ ДОСЛІДЖЕНЬ

Похідні (3-R-оксо-2H-[1,2,4]-триазино-[2,3-с]-хіназолін-6-іл) карбонових кислот сполуки AV-224, AV-227, DSK-38 та DSK-39 при курсовому (5-денному) внутрішньоочеревинному введенні щурам в дозах, що дорівнюють їх ЕД₅₀ за плавальним тестом, так само як і бемітил, викликають підвищення динамічної і статичної витривалості організму.

На тлі дії сполук AV-224, AV-227, DSK-38 та DSK-39 та бемітилу тривалість бігу щурів у третбані зросла відповідно на 263,0; 108,4; 133,6; 102,0 та 80%, а тривалість утримання на стрижени, що обертається збільшилась відповідно на 204,4; 74,4; 136,5; 108,0 та 72,3% відносно інтактних тварин.

Сполука –лідер AV-224 в заданих умовах експерименту вірогідно переважає дію еталонного актопротектора відповідно у 3,3 та 2,8 рази.

В подальшому доцільно дослідити ефективність сполук в екстремальних умовах експерименту (гіпо- та гіпертермія, гіподинамія).

ЛИТЕРАТУРА:

1. Гацура В.В. Методы первичного фармакологического исследования биологиче-

- ски активных веществ. — М.: Медицина, 1974. — 143с.
2. Джигалюк О.В. Порівняльна оцінка величини кардіопротекторної дії у похідного 4-оксо (аміно-) хіназоліну (сполуки ПК-66), кордарону, мексидолу та тіотриазоліну в умовах гострої кардіальної ішемії / О.В. Джигалюк, Г.І. Степанюк, О.А. Хомаківський, С.І. Коваленко. // Вісник морфології. — 2010. — Т.16, №3. — С.554-557.
3. Лапач С.Н. Статистика в науке и бизнесе: Парктическое руководство / С.Н. Лапач, А.В. Чубенко, П.Н. Бабич. — К.: Морион, 2002. — 640с.
4. Машковский М.Д. Лекарственные средства / М.Д. Машковсткий. — М.: Новая волна, 2012. — 1216с.
5. Степанюк Г.І. Скринінг актопротекторної дії в ряду похідних (3-R-оксо-2H-[1,2,4]-триазино-[2,3-с]-хіназолін-6-ил) карбонових кислот / Г.І. Степанюк, О.В. Почелова, Н.Г. Черноіван [та ін.] // Biomedical and Biosocial Antropology. — 2012. — №19. — С.132-134.
6. Фармакология спорта; под ред. С.А. Олейника, Л.М. Гуниной, Р.Д. Сейфулла. — К.: Олимпийская литература, 2010. — 638с.
7. Хомаківський О.А. Нейропротекторна дія похідних 4-оксо(аміно-) хіназоліну при експериментальній ішемії головного мозку: автореф. дис.. на здобуття наук. ступеня канд. мед. наук. — Одеса, 2009. — 21с.
8. Яковлева Л.В. Експериментальне вивчення нових адаптогенних засобів: методичні рекомендації / Л.В. Яковлева, О.Я. Міщенко, Ю.Б. Лар'яновська [та ін.]. — К., 2009. — 35с.

УДК: 615:547.29:599.323.4

Е. В. Почелова, Г. И. Степанюк, Н. Г. Черноиван, С. И. Коваленко, А. Ю. Воскобойник.

Винницкий национальный медицинский университет

ХАРАКТЕРИСТИКА ДЕЙСТВИЯ ПРОИЗВОДНЫХ (3-R-ОКСО-2H-[1,2,4]-ТРИАЗИНО-[2,3-С]-ХИНАЗОЛИН-6-ИЛ) КАРБОНОВЫХ КИСЛОТ НА ДИНАМИЧЕСКУЮ И СТАТИЧЕСКУЮ ВЫНОСЛИВОСТЬ КРЫС

Курсовое (5-дневное) внутрибрюшинное введение крысам соединений с лабораторными шифрами AV-224, AV-227, DSK-38 та DSK-39 в дозах, составляющих их ЕД₅₀ за плавальным тестом, подобно бемитилу способствует статически значимому повышению динамической (продолжительность бега в третбане) и статической (продолжительность удержания на вращающемся стержне) выносливости организма. Соединение-лидер AV-224 за эффективностью в указанных условиях эксперимента превышало эталонный актопротектор соответственно в 3,3 и 2,8 раза.

Ключевые слова: производные (3-R-оксо-2H-[1,2,4]-триазино-[2,3-с]-хіназолін-6-ил) карбоновых кислот, бемитил, актопротекторное действие.

UDC: 615:547.29:599.323.4

E. V. Pochelova, G. I. Stepanjuk, N. G. Chernovian, S. I. Kovalenko, A. U. Voskobojnik.

Vinnitsa state medical university

CHARACTERISTIC ACTION DERIVATIVES (3-R-OXO-2H-[1,2,4]-TRIAZINE-[2,3-C]-QUINAZOLIN-6-YL) CARBOXYLIC ACID ON THE DYNAMIC AND STATIC ENDURANCE RATS

A course (5-day) intraperitoneal administration to rats of compounds with laboratory code AV-224, AV-227, DSK-38 and DSK-39 at doses of ED₅₀ of the swimming test like bemitile contributes statistically significant increase in the dynamic (time running in a treadmill) and static (holding duration on a rotating rod) stamina. Connect Leader AV-224 for efficiency in these experimental conditions, outperforming the benchmark actoprotector respectively 3.3 and 2.8 times.

Key words: derivatives of (3-R-oxo-2H-[1,2,4] triazine [2,3-c] quinazolin-6-yl) carboxylic acid, bemitile, aktoprotectory action.

Адреса для листування:

м. Вінниця
тел.: 0432-61-14-00
097-296-86-36

Надійшла до редакції:

3.06.2013 р.