



О.Ю. Тозюк, Г.І. Степанюк

## Порівняльна оцінка впливу сполуки KB-28 і бемітилу на фізичну витривалість щурів з експериментальною ішемією головного мозку

Вінницький національний медичний університет ім. М. І. Пирогова

**Ключові слова:** циркуляторна ішемія головного мозку, похідні 5-R-тіо-тетразоло[1,5-с]хіназоліну, бемітил, динамічна та статична витривалість організму.

Курсове 15-денне введення щурам з моделлю циркуляторної ішемії головного мозку натрію 2-(тетразоло[1,5-с]хіназолін-5-ілтіо)ацетату (сполука KB-28) (1,7 мг/кг в/ч), аналогічно бемітилу (32 мг/кг в/ч), супроводжувалося підвищенням динамічної (плавальна проба) та статичної (стрижень, що обертається) витривалості організму тварин, що свідчить про наявність у досліджуваних речовин протиішемичного (протигіпоксичного) ефекту, який більшою мірою проявився на 5 добу експерименту.

### Сравнительная оценка влияния соединения KB-28 и бемитила на физическую выносливость крыс с экспериментальной ишемией головного мозга

О.Ю. Тозюк, Г.И. Степанюк

Курсовое 15-дневное введение крысам с моделью циркуляторной ишемии головного мозга натрий 2-(тетразоло[1,5-с]хинозолин-5-илтио)ацетата (соединение KB-28) (1,7 мг/кг в/б), аналогично бемитила (32 мг/кг в/б), сопровождалось повышением динамической (плавательный тест) и статической (вращающийся стержень) выносливости организма животных, что может свидетельствовать о наличии у исследуемых веществ противоишемического (противогипоксического) эффекта, который в большей степени проявился на 5 сутки эксперимента.

**Ключевые слова:** циркуляторная ишемия головного мозга, производные 5-R-тио-тетразоло[1,5-с]хинозолина, бемитил, динамическая и статическая выносливость организма.

### Comparative evaluation of the effect of compounds KB-28 and bemetyl on the physical endurance of rats with experimental cerebral ischemia

О.У. Тозюк, Г.И. Степанюк

A course 15-day insert of sodium 2-(tetrazol-[1,5-c]quinazolin-5-ylthio)acetate (compound KB-28) (1,7 mg/kg i/p) to the rats with a model of the circulatory cerebral ischemia, similar to bemetyl (32 mg/kg i/p) was accompanied by an increase of the dynamic (swimming test) and static (rotated rod) endurance of animals, which may indicate the presence of these substances antianginal (antihypoxic) effect, which is more manifested by 5<sup>th</sup> day of the experiment.

**Key words:** circulatory cerebral ischemia, derivatives 5-R-thio-tetrazolo[1,5-c]quinasoline, bemetyl, dynamic and static endurance.

Відомо, що гіпоксія – це універсальний патологічний процес, який є пусковим механізмом розвитку багатьох функціонально-метаболічних порушень в організмі, що формуються на системному рівні. Етіологічні фактори, здатні викликати гіпоксичні стани, досить різноманітні: захворювання серцево-судинної системи та органів дихання, порушення функцій залоз внутрішньої секреції, важкі фізичні навантаження, несприятливі умови праці (райони високогір'я, шахти, надзвичайні ситуації тощо) [2,5,6]. Важливе значення має тривалість і вираженість кисневого голодування, від чого залежить ступінь порушень енергетичного обміну й активації вільнорадикальних процесів в організмі. В першу чергу, енергодефіцит позначається на функціонуванні клітин мозку, що може викликати їх незворотне пошкодження та загибель [6,7,8]. Ця проблема набуває особливої значущості, враховуючи поширеність цереброваскулярної патології, летальність від якої посідає одну з лідируючих позицій у структурі загальної смертності й інвалідизації [1,5].

Для усунення і, за можливості, запобігання наслідкам кисневої недостатності у клініці широко використовують препарати з групи антигіпоксантів [6,9]. Проте їх дія проявляється не при всіх видах гіпоксії і не завжди забезпечує достатній рівень працездатності людини в ускладнених умовах.

У зв'язку з цим, важливим є не лише забезпечення виживання людини, але й збереження її працездатності в умовах гіпоксії, що можна досягти шляхом застосування препаратів з групи актопротекторів, головним завданням яких є підтримка належного рівня рухової активності організму в екстремальних умовах [2,6]. Обмеження сучасних актопротекторів майже одним бемітилом, наявність у нього побічних ефектів (гастралгії, гіперемія обличчя, порушення структури поведінки тощо) [2,9,11] та вузького діапазону терапевтичної дії спонукає до пошуку нових речовин з актопротекторними властивостями, придатних для створення нового лікарського засобу із зазначеною активністю.

У попередніх дослідженнях у процесі фармакологічного скринінгу актопротекторної активності у ряду нових похідних 5-R-тіо-тетразоло[1,5-с]хіназоліну встановили, що спроможність підвищувати фізичну витривалість організму (плавальний тест) найбільше притаманна натрію 2-(тетразоло[1,5-с]хіназолін-5-ілтіо)ацетату (сполуці KB-28) [10].

У зв'язку з цим певний інтерес становила оцінка актопротекторної дії сполуки KB-28 у порівнянні з бемітилом в ускладнених умовах експерименту, зокрема на моделі гострого порушення мозкового кровообігу (ГПМК).

### Мета роботи

Дати порівняльну оцінку впливу натрію 2-(тетразолол[1,5-с]хіназолін-5-ілтіо)ацетату (сполука KB-28) та бемітилу на фізичну витривалість щурів з експериментальною ішемією головного мозку.

### Матеріали і методи дослідження

Дослідження виконано на 28 нелінійних білих щурах-самцях масою 170–180 г. Тварин утримували на стандартному водно-харчовому раціоні при вільному доступі до води та їжі, за природної зміни дня і ночі. Усі втручання здійснювали з дотриманням принципів «Європейської конвенції про захист хребетних тварин, які використовуються для експериментальних та наукових цілей» (Страсбург, 1986). Щурів розподілено на 4 групи по 7 особин у кожній: I – інтактні тварини; II – щури з ГПМК без корекції (контроль); III – тварини з ГПМК, яким протягом 15 діб у лікувальному режимі внутрішньочеревинно (в/ч) вводили бемітил у дозі 32 мг/кг; IV – щури з ГПМК, яким протягом всього експерименту в/ч вводили сполуку KB-28 (1,7 мг/кг). Досліджувані речовини застосовували в дозах, які дорівнювали їх  $ED_{50}$  за плавальним тестом. Циркуляторну ішемію мозку моделювали шляхом односторонньої оклюзії правої загальної сонної артерії до її біфуркації. Накладання лігатур проводили в умовах тіопенталового наркозу (25 мг/кг, в/ч). Оклюзію здійснювали при виході тварин з наркозу, коли вони перебували у стані поверхневої седатії. Динамічну витривалість тварин досліджували за показниками плавального тесту у воді при 24–26°C з додатковим

10% навантаженням, що кріпили до кореня хвоста. Реєстрували тривалість (хв) плавання до появи ознак повної втоми, що проявлялось відмовою від подальшого плавання та 10-секундним занурюванням тварини під воду [4]. Статичну витривалість організму щурів з ГПМК оцінювали за тривалістю (с) утримування щурів на стрижні, що обертається зі швидкістю 15 об/хв [3]. Дослідження проводили через 3–4 год після останнього введення речовин на 5 та 15 добу експерименту, що, за даними спеціалізованої літератури, характеризуються найвиразнішими змінами в біоенергетичних показниках ішемізованого мозку [1]. Досліджувані сполуки розчиняли в ізотонічному розчині натрію хлориду, тварини контрольної групи отримували еквівалентну кількість розчинника. Цифрові дані обробляли за методом варіаційної статистики з визначенням t-критерію Стьюдента, вірогідними вважали зміни при  $p \leq 0,05$ . Отримані дані наведено у таблиці 1 і 2.

### Результати та їх обговорення

Здійснене дослідження показало, що циркуляторна ішемія головного мозку, викликана односторонньою оклюзією загальної сонної артерії, призводить до значного зниження динамічної та статичної витривалості щурів з ГПМК без корекції, особливо вираженого на 5 добу спостереження. При дослідженні фізичної працездатності тварин у зазначений термін експерименту встановлено вірогідне зменшення тривалості плавання відносно інтактних щурів на 32% та часу утримування на стрижні, що обертається, на 40% (табл. 1 і 2). Отримані результа-

Таблиця 1

**Вплив натрію 2-(тетразолол[1,5-с]хіназолін-5-ілтіо)ацетату (сполука KB-28) та бемітилу на тривалість плавання щурів з ГПМК ( $M \pm m$ ,  $n=7$ )**

Група	Доза, мг/кг	5 доба		15 доба	
		Тривалість плавання, хв	Динаміка, %	Тривалість плавання, хв	Динаміка, %
Інтактні тварини		8,86 ± 0,36	-	7,89 ± 0,25	-
Контроль (ГПМК без корекції)		6,06 ± 0,13*	-32 <sup>i</sup>	8,53 ± 0,23	+8,0 <sup>i</sup>
ГПМК+KB-28	1,7	12,65 ± 0,28*#	+109 <sup>k</sup>	10,91 ± 0,25*#	+28 <sup>k</sup>
ГПМК+бемітил	32,0	11,97 ± 0,24*#	+98 <sup>k</sup>	10,59 ± 0,31*	+24 <sup>k</sup>

Примітки: \* –  $p \leq 0,05$  відносно відповідної інтактної групи; # –  $p \leq 0,05$  відносно відповідного контролю; i – динаміка відносно інтактної групи; k – динаміка відносно контрольної групи.

Таблиця 2

**Вплив натрію 2-(тетразолол[1,5-с]хіназолін-5-ілтіо)ацетату (сполука KB-28) та бемітилу на статичну витривалість щурів з ГПМК ( $M \pm m$ ,  $n=7$ )**

Група	Доза, мг/кг	5 доба		15 доба	
		Тривалість утримування на стрижні, с	Динаміка, %	Тривалість утримування на стрижні, с	Динаміка, %
Інтактні тварини		108,14 ± 1,21	-	164,43 ± 1,81	-
Контроль (ГПМК без корекції)		64,71 ± 2,27*	-40 <sup>i</sup>	148 ± 2,57*	-10 <sup>i</sup>
ГПМК+KB-28	1,7	136,14 ± 1,66*#	+110 <sup>k</sup>	274,86 ± 1,81*#	+85 <sup>k</sup>
ГПМК+бемітил	32,0	126,29 ± 1,81*#	+95 <sup>k</sup>	263,14 ± 2,42*#	+78 <sup>k</sup>

Примітки: \* –  $p \leq 0,05$  відносно відповідної інтактної групи; # –  $p \leq 0,05$  відносно відповідного контролю; i – динаміка відносно інтактної групи; k – динаміка відносно контрольної групи.

ти свідчать про негативний вплив гіпоксичного ураження головного мозку на фізичну витривалість організму.

На 15 добу експерименту у щурів контрольної групи мало місце практично повне відновлення динамічної витривалості при певному зниженні (на 10% відносно інтактної групи,  $p < 0,05$ ) статичної витривалості.

Лікувальне введення тваринам з ГПМК натрію 2-(тетразоло[1,5-с]хіназолін-5-ілтію)ацетату (КВ-28) так само, як і еталонного актопротектора, супроводжувалось зростанням як динамічної, так і статичної витривалості щурів, що було особливо виразним на 5 добу експерименту. В цей час тривалість плавального тесту під дією вказаних речовин зроста відповідно на 109% та 98% відносно контролю, а час утримування на стрижні, що обертається, відповідно на 110% та 95%.

На 15 добу експерименту зростання динамічної витривалості організму при ГПМК на фоні застосування обох досліджуваних сполук було менш інтенсивним (відповідно на 28% та 24% від контролю). При цьому зберігалось достатньо виразне підвищення статичної витривалості під впливом КВ-28 і бемітилу відповідно на 85% і 78%.

Оцінюючи результати виконаного дослідження, можна зазначити, що курсове 15-денне введення щурам з ГПМК натрію 2-(тетразоло[1,5-с]хіназолін-5-ілтію)ацетату

(сполука КВ-28) в дозі 1,7 мг/кг в/ч так само, як і референс-препарату (32 мг/кг в/ч), сприяє відновленню як динамічної, так і статичної витривалості організму. Це може бути свідченням наявності у зазначених речовин протиішемичного (протигіпоксичного) ефекту. Враховуючи церебропротекторну активність бемітилу [2,11], можна припустити, що сполуці КВ-28 також притаманна захисна дія на ішемізований мозок.

Зіставляючи дози обох досліджуваних речовин, можна зазначити, що сполука КВ-28 у 19 разів переважає бемітил за протиішемичною активністю. Результати дослідження вказують на перспективність поглибленого вивчення фармакологічних властивостей і безпечності натрію 2-(тетразоло[1,5-с]хіназолін-5-ілтію)ацетату (сполука КВ-28) на предмет придатності для створення на її основі нового лікарського засобу.

#### Висновки

Лікувальне 15-денне введення щурам з ГПМК натрію 2-(тетразоло[1,5-с]хіназолін-5-ілтію)ацетату (КВ-28) (1,7 мг/кг в/ч), як і бемітилу (32 мг/кг в/ч) сприяє підвищенню динамічної і статичної витривалості організму.

За ефективністю у заданих умовах експерименту натрію 2-(тетразоло[1,5-с]хіназолін-5-ілтію)ацетат (сполука КВ-28) зіставляюваний з референс-препаратом.

#### Список літератури

1. *Беленичев И.Ф.* NO-модулирующая активность тиоцетама: возможный механизм нейропротекторного действия / И.Ф. Беленичев, С.В. Павлов, Ю.М. Колесник и др. // Запорожский медицинский журнал. – 2010. – Т. 12, №5. – С. 119–121.
2. Бемитил (bemitylum) – антигіпоксикант, актопротектор: фармакологические эффекты и клиническое применение в медицине: Информ. бюлл. / Э.С. Питкевич, М.О. Лозинский, А.Н. Лычиков и др. – К., 2001. – 44 с.
3. *Гацура В.В.* Методы первичного фармакологического исследования биологически активных веществ / В.В. Гацура. – М.: «Медицина», 1974. – 142 с.
4. *Головенко М.Я.* Експериментальне вивчення ноотропної активності фармакологічних сполук: Метод. реком. ДФЦ МОЗУ / М.Я. Головенко – К.: Авіцена, 2002. – 18 с.
5. *Гринь В.К.* Восстановление двигательных и когнитивных функций у крыс после фокальной экспериментальной ишемии при трансплантации мезенхимальных стволовых клеток / В.К. Гринь, А.Г. Попандоуполо, Б.Б. Ивнев, Р.М. Радык // Медицина сьогодні і завтра. – 2011. – №1–2. – С. 45–48.
6. *Коваль И.В.* Современные подходы к фармакологической коррекции гипоксических состояний / И.В. Коваль, Н.В. Вдовенко, В.А. Козловский, В.П. Кутняк // Спортивна медицина. – 2008. – №1. – С. 36–41.
7. *Колесник Ю.М.* Биохимические механизмы регуляции продукции энергии в условиях экспериментальной острой церебральной ишемии / Ю.М. Колесник, И.С. Чекман, И.Ф. Беленичев и соавт. // Доповіді Національної академії наук України. – 2011. – №9. – С. 165–170.
8. *Кульчицький О.К.* Активність процесів перекисного окислення ліпідів та окисної модифікації протеїнів у щурів різного віку за умов дії переривчастої гіпобаричної гіпоксії / О.К. Кульчицький, Р.І. Потепенко, С.М. Новикова, М.К. Бурчинська // Проблеми старения и долголетия. – 2011. – Т. 20, №3. – С. 291–301.
9. *Машковский М.Д.* Лекарственные средства / Машковский М.Д. – М.: Новая волна, 2010. – 1216 с.
10. *Степанюк Г.І.* Скринінг актопротекторної активності в ряду нових похідних 5-R-тіо-тетразоло[1,5-с]хіназоліну / Г.І. Степанюк, О.Ю. Тозюк, О.Ю. Воскобойнік, С.І. Коваленко, Н.Г. Черноіван // Фармакологія та лікарська токсикологія. – 2012. – №5. – С. 59–61.
11. *Шабанов П.Д.* Нейропротектор Метапрот: механизм действия и новые клинические направления использования / П.Д. Шабанов // Consilium Medicum. – 2010. – Т. 12, №2. – С. 140–144.

#### Відомості про авторів:

Тозюк О.Ю., асистент каф. фармації ВНМУ ім. М.І. Пирогова.  
Степанюк Г.І., д. мед. н., професор, зав. каф. фармакології ВНМУ ім. М.І. Пирогова.

Надійшла в редакцію 18.03.2013 р.