

О. В. Почелова, Г. І. Степанюк, О. М. Денисюк, Н. Г. Черноіван

Характеристика актопротекторної дії похідних (3-R-оксо-2H-[1,2,4]-тріазино-[2,2-с]-хіназолін-6-іл) карбонових кислот за різних температурних режимів

Вінницький національний медичний університет імені М. І. Пирогова

Ключові слова: похідні (3-R-оксо-2H-[1,2,4]-тріазино-[2,2-с]-хіназолін-6-іл) карбонових кислот, бемітил, акто-, термо- та фрігопротекторна дія

Обмеженість арсеналу актопротекторів практично одним бемітилом спонукає до пошуку речовин, придатних для створення на їхній основі нового лікарського засобу із вказаною дією. У цьому плані перспективними являються похідні хіназоліну та його конденсованих аналогів. У попередніх дослідженнях нами встановлено, що похідним (3-R-оксо-2H-[1,2,4]-тріазино-[2,2-с]-хіназолін-6-іл) карбонових кислот (ПКК) притаманна властивість підвищувати фізичну витривалість організму, що проявилось після одноразового введення тваринам досліджуваних сполук, як і еталонного актопротектора бемітилу, вірогідним збільшенням тривалості плавання щурів у воді кімнатної температури (24–26 °C). При цьому найактивнішими виявились сполуки з лабораторними шифрами AV-224, AV-227, DSK-38 та DSK-39, які за показником ED₅₀ переважали бемітил у 4–5 разів [6].

Оскільки актопротектори найчастіше використовуються для підсилення витривалості організму в екстремальних умовах [5] представляло інтерес оцінити ефективність вказаних сполук на тлі гіпер- та гіпотермії, що й слугувало підставою для проведення даного дослідження.

Мета дослідження – дати порівняльну оцінку актопротекторної дії сполук AV-224, AV-227, DSK-38, DSK-39 та бемітилу за умов гіпер- та гіпотермії, визначити сполуку-лідера, при-

датну для поглибленого вивчення її фармакологічних властивостей.

Матеріали та методи. У роботі використано субстанції вказаних сполук, синтезованих на кафедрі біоорганічної хімії Запорізького державного медичного університету під керівництвом професора С. І. Коваленко, та бемітилу, синтезованого в ІОХ НАН України під керівництвом академіка НАН України М. О. Лозинського. Досліди проведено на 72 нелінійних щурах обох статей масою 160–210 г. Кожна речовина досліджувалася при одноразовому (за 40 хв до тестування) внутрішньочеревному (в/ч) уведенні групі тварин (n = 6). Ефективність AV-224 (5,6 мг/кг), AV-227 (6,9 мг/кг), DSK-38 (4,8 мг/кг), DSK-39 (5,5 мг/кг) та бемітилу (34,0 мг/кг) оцінювали за їхнім впливом на тривалість (у секундах) плавального тесту у воді 39–40 °C (умови гіпертермії) та 10–12 °C (умови гіпотермії) [5] у дозах, що дорівнюють їх ED₅₀ [6]. Контролем слугували інтактні щури, які отримували аналогічно еквівалентну кількість 0,9 % розчину NaCl. Величину актопротекторного ефекту на тлі дії кожної речовини оцінювали за динамікою показника тривалості плавання тварин відносно контролю, прийнятого за 100 %. Цифрові дані обробляли методом варіаційної статистики [2] з визначенням t-критерію Стьюдента, зміни показників вважали вірогідними при P ≤ 0,05.

Результати та їх обговорення. Із даних, наведених у таблиці 1, видно, що за умов гіпертермії тривалість плавання щурів контрольної групи становила в середньому 249,6 ± 19,2 с. Після введення тваринам досліджуваних сполук, як і бемітилу, спостерігалось віро-

гідне збільшення величини показника плавального тесту відносно контролю, що може бути ознакою наявності в ПКК, як і в еталонного препарату, актопротекторного ефекту за умов експерименту. При цьому найбільшу термопротекторну дію викликала сполука AV-224: під її впливом тривалість плавання щурів за умов гіпертермії вірогідно зросла на 112,7 % відносно контролю проти 59,6 % на тлі бемітилу. Тобто, дана сполука достовірно переважала бемітил за спроможністю підвищувати фізичну витривалість щурів за умов експерименту. Сполуки AV-227, DSK-38 та DSK-39 за ступенем термопротекторної дії певною мірою поступалися AV-224 і практично співставлялись з показником еталонного актопротектора.

Середня тривалість плавання інтактних щурів за гіпотермічних умов становила в середньому $204,0 \pm 3,6$ с. На тлі введення досліджуваних ПКК, як і бемітилу, спостерігалось вірогідне зростання величини показника плавально-

го тесту відносно контролю, що може бути ознакою актопротекторного ефекту за умов експерименту. Найвиразніша фрігопротекторна дія відмічена під впливом сполуки AV-224: тривалість плавання щурів у воді $t = 10-12^\circ\text{C}$ вірогідно збільшилась відносно контролю на 57,4 % проти 33,5 % на тлі бемітилу. Тобто, за спроможністю підвищувати фізичну витривалість щурів за умов гіпотермії сполука AV-224 дещо переважала бемітил ($P > 0,05$). Ефективність решти досліджуваних ПКК за заданих умов експерименту практично співставлялася з еталонним актопротектором (табл. 2).

Таким чином, результати проведеного дослідження свідчать про наявність у ПКК термо- та фрігопротекторної дії, на що вказує спроможність сполук цього ряду при їх введенні в організм щурів підвищувати фізичну витривалість тварин за умов гіпер- та гіпотермії. Згідно з отриманими результатами, сполукою-лідером можна вважати AV-224, що за величиною термо- та

Таблиця 1

Тривалість плавального тесту щурів у воді $39-40^\circ\text{C}$ за умов впливу похідних (3-R-оксо-2H-[1,2,4]-тріазино-[2,2-с]-хіназолін-6-іл) карбонових кислот ($M \pm m$, $n = 6$)

Умови досліджу	Доза, мг/кг	Тривалість плавання, с	Динаміка відносно контролю, %
Інтактні (контроль)	-	$249,6 \pm 19,2$	-
AV-224	5,6	$531,0 \pm 31,8^{**}$	+ 112,7
DSK-38	4,8	$441,6 \pm 16,8^*$	+ 76,9
AV-227	6,9	$438,0 \pm 26,4^*$	+ 75,5
DSK-39	5,5	$159,6 \pm 22,8^*$	+ 63,9
Бемітил	34,0	$398,4 \pm 31,8^*$	+ 59,6

Примітка. $*P \leq 0,05$ відносно контролю; $**P \leq 0,05$ відносно бемітилу.

Таблиця 2

Тривалість плавального тесту щурів у воді $10-12^\circ\text{C}$ за умов впливу похідних (3-R-оксо-2H-[1,2,4]-тріазино-[2,2-с]-хіназолін-6-іл) карбонових кислот ($M \pm m$, $n = 6$)

Умови досліджу	Доза, мг/кг	Тривалість плавання, с	Динаміка відносно контролю, %
Інтактні (контроль)	-	$204,0 \pm 3,6$	-
AV-224	5,6	$321,0 \pm 28,8^*$	+ 57,4
DSK-38	4,8	$300,6 \pm 17,4^*$	+ 47,2
DSK-39	5,5	$280,8 \pm 23,4^*$	+ 37,6
AV-227	6,9	$243,6 \pm 13,2^*$	+ 19,4
Бемітил	34,0	$272,4 \pm 9,6^*$	+ 33,5

Примітка. $*P \leq 0,05$ відносно контролю.

фрігопротекторного ефектів певною мірою переважала бемітил, що особливо було помітно за умов гіпертермії.

Властивість досліджуваних ПКК підвищувати фізичну витривалість організму за екстремальних умов експерименту, ймовірно, пов'язана зі здатністю сполук цього класу стимулювати кровопостачання життєво важливих органів (серця та мозку) [1, 3], оскільки за екстремальних ситуацій та значних фізичних навантажень найбільше порушується функціональний стан саме цих органів [7].

Ураховуючи, що гіпер- та гіпотермія відносяться до стресових чинників [5], можна вважати, що досліджувані ПКК притаманна також стреспротекторна дія, що цілком узгоджується із даними інших дослідників, які спостерігали зазначену властивість сполук цього класу при іммобілізованому стресі [4].

Сполука-лідер AV-224 представляє інтерес для подальшого поглибленого вивчення її фармакологічних власти-

востей як потенційного актопротекторного засобу, конкурентоспроможного порівняно з бемітилом.

Висновки

1. Похідним (3-R-оксо-2H- [1,2,4]-тріазино- [2,2-с]-хіназолін-6-іл) карбонових кислот притаманна термо- та фрігопротекторна дія.
2. На тлі одноразового внутрішньочеревного введення шурам у еквівалентних дозах 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) тривалість плавання щурів за умов гіпертермії зросла відносно інтактних тварин відповідно на 112,7 %; 75,5 %; 76,9 % та 63,9 % проти 59,6 % під впливом бемітилу (34,0 мг/кг).
3. За умов гіпотермії приріст величини показника плавального тесту на тлі досліджуваних речовин становив відповідно 57,4 %; 19,4 %; 47,2 %; 37,6 % та 33,5 %.

1. Джигалюк О. В. Порівняльна оцінка величини кардіопротекторної дії у похідних 4-оксо(аміно-) хіназоліну (сполуки ПК-66), кордарону, мексидолу та тіотріазоліну в умовах гострої кардіальної ішемії / О. В. Джигалюк, Г. І. Степанюк, О. А. Ходаківський, С. І. Коваленко // Вісник морфології. – 2010. – Т. 16, № 3. – С. 554–557.
2. Лапач С. Н. Статистика в науке и бизнесе: практическое руководство / С. Н. Лапач, А. В. Чубенко, П. Н. Бабич. – К.: Морион, 2002. – 640 с.
3. Оцінка церебропротекторної дії похідних (3-R-оксо-2H- [1,2,4]-тріазино- [2,2-с]-хіназолін-6-іл) карбонових кислот на моделі гострого порушення мозкового кровообігу у щурів / Г. І. Степанюк, Н. О. Семененко, С. І. Коваленко [та ін.] // Фармакологія та лікарська токсикологія. – 2011. – № 6 (25). – С. 22–26.
4. Павлов С. В. Церебропротекторная активность производных (4-оксо-хиназолин-3-ил)-алкил(арил)карбоновых кислот в условиях иммобилизационного стресса: автореф. дис. на соиск. науч. степени канд. биол. наук: спец. 14.03.05 – фармакология / С. В. Павлов: Институт фармакологии и токсикологии. – К., 2007. – 27 с.
5. Фармакологическая коррекция физической работоспособности / Н. Н. Самойлов (ред.). – М.: Зеркало, 2002. – 120 с.
6. Скринінг актопротекторної дії в ряду похідних (3-R-оксо-2H- [1,2,4]-тріазино- [2,2-с]-хіназолін-6-іл) карбонових кислот / Г. І. Степанюк, О. В. Почелова, Н. Г. Черноиван [та ін.] // Biomedical and Biosocial Antropology. – 2012. – № 19. – С. 132–134.
7. Фармакология спорта / под. ред. С. А. Олейника, Л. М. Гуниной, Р. Д. Сейфулла. – К.: Олимпийская литература, 2010. – 638 с.

Е. В. Почелова, Г. И. Степанюк, О. Н. Денисюк, Н. Г. Черноиван **Характеристика актопротекторного действия производных (3-R-оксо-2H- [1,2,4]-тріазино- [2,2-с]-хіназолин-6-ил)карбоновых кислот**

В опытах на крысах установлено, что однократное внутрибрюшинное введение животным производных (3-R-оксо-2H- [1,2,4]-тріазино- [2,2-с]-хіназолин-6-ил)карбоновых кислот с лабораторными шифрами AV-224 (5,6 мг/кг), AV-227 (6,9 мг/кг), DSK-38 (4,8 мг/кг), DSK-39 (5,5 мг/кг), как и бемитила (34,0 мг/кг), сопровождается термо- и фрігопротекторным действием. Это проявляется статистически значимым увеличением показателя продолжительности плавания животных в условиях гипер- (39–40 °C) и гипотермии (10–12 °C). По эффективности в заданных условиях эксперимента соединения-лидер AV-224 превосходило бемитил.

Ключевые слова: производные (3-R-оксо-2H- [1,2,4]-тріазино- [2,2-с]-хіназолин-6-ил) карбоновых кислот, бемитил, акто-, термо- и фрігопротекторное действие

E. V. Pochelova, G. I. Stepanjuk, O. N. Denysiuk, N. G. Chernov

Characteristics of actoprotective actions of (3-R-oxo-2H-[1,2,4]-triazino- [2,2-c]-quinazolin-6-yl) carboxylic acid derivatives at different temperature conditions

In experiments on rats it was found that single intraperitoneal administration of (3-R-oxo-2H- [1,2,4]-triazino- [2,2-c]-quinazolin-6-yl) carboxylic acid derivatives with laboratory ciphers AV-224 (5,6 mg / kg), AV-227 (6,9 mg / kg), DSK-38 (4,8 mg / kg) such DSK-39 (5,5 mg / kg) as bemitile (34,0 mg / kg), led to termo- and frigoprotective action. A statistically significant increase in average swimming time of animals in hyper- (39–40 °C) and hypothermia (10–12 °C) has been shown. The data obtained clearly indicate that the specific effectiveness of AV-224 is higher as compared to bemitile.

Key words: derivatives of (3-R-oxo-2H- [1,2,4] triazine-[2,2-c] quinazolin-6-yl) carboxylic acid, bemitile, acto-, termo- and frigoprotection effects

Надійшла: 28.05.2013 р.

Контактна особа: Степанюк Георгій Іванович, доктор медичних наук, професор, кафедра фармакології, Вінницький національний медичний університет імені М. І. Пирогова.
Тел.: + 38 0432 61 14 00. Електронна пошта: farm_vnmu@mail.ru