

## Висновки

1. Курсове введення Г дозою 10 мг/кг маси тіла у білих щурів виявляє нефротоксичну дію, яка базується на порушенні функції канальцевого відділу нефрону.

2. Введення щурам Г суттєво порушує осморегульвальну функцію нирок, зменшує здатність до осмотичного розведення сечі.

3. Сумісне введення БК як енергетичного субстрату та ПР як стабілізатора синтезу макроергів в умовах ушкодження клітин нирок на прикладі гентаміцинової нефропатії свідчить про позитивний вплив даних препаратів на осморегульвальну функцію.

## ЛІТЕРАТУРА

1. Берязняков И. Г. Клинико-фармакологическая характеристика аминогликозидов (лекция) // Клини. антибиотикотерапия. — 2002. — № 5 (19). — С. 18-24.

2. Побічна дія антибіотиків аміноглікозидів: гентаміцин / О. П. Вікторов, В. У. Коваленко, І. О. Логінов, В. П. Яйченя // Современ. проблемы токсикологии. — 2002. — № 3. — С. 72-76.

3. Владимірова М. П. Механізми пошкодження і компенсації почек при гентаміцинової нефропатії // Матер. наук. конф. «IV читання ім. В. В. Підвисоцького»: Тези доп. — Одеса, 2005. — С. 29.

4. Владимірова М. П., Топор О. А., Савицький І. В. Вплив бурштинової кислоти на енергетичний обмін нирок білих щурів при експериментальній сулемовій нефропатії // Клінічна та експериментальна патологія: IV нац. конгр. патофізіологів України з міжнар. участю. — 2004. — Т. III, № 2, ч. 2. — С. 364-368.

5. Возіанов О. Ф., Гоженко А. І., Федорук О. С. Гостра ниркова недостатність. — Одеса: Одес. держ. мед. ун-т, 2003. — 376 с.

6. Гоженко А. І., Федорук А. С. Влияние предуктала на развитие и течение острой почечной недостаточности // Нефрология. — 2000. — Т. 4, № 1. — С. 67-71.

7. Ершова С. А. Дисфункция митохондрий у детей (обзор литературы) // Нефрология и диализ. — 2003. — Т. 5, № 4. — С. 344-353.

8. Фармакологическая активность янтарной кислоты и ее лекарственные формы / А. Коваленко, Н. Белякова, М. Романцов и др. // Врач. — 2000. — № 4. — С. 26-27.

9. Олійник С. А. До механізму мембранотропної, антиоксидантної та антитоксичної дії натрію сукцината // Современ. проблемы токсикологии. — 2001. — № 3. — С. 24-26.

10. Наточин Ю. В. Физиология почки: формулы и расчеты. — Л.: Наука, 1974. — 59 с.

11. Тубулоинтерстициальные нарушения при нефротоксическом действии антибиотиков / А. В. Потапова, Ф. У. Дзгоева, И. М. Кутырина и др. // Урология и нефрология. — 1995. — № 3. — С. 11-14.

12. Appel G. B. Aminoglycoside nephrotoxicity // Am. J. Med. — 1990. — Vol. 88, N 3. — P. 16-20.

13. Mingeot-Leclercq M., Tulkens P. M. Aminoglycosides: nephrotoxicity // Antimicrob. Agents Chemother. — 1999. — Vol. 43. — P. 1003-1012.

УДК 616.89-008.46-02:547.96:612.434.14

О. Л. Дроздов, В. І. Чорна

# ВПЛИВ НЕЙРОПЕПТИДІВ ВАЗОПРЕСИНОВОГО РЯДУ НА ФІЗИЧНУ ПРАЦЕЗДАТНІСТЬ ЩУРІВ

Дніпропетровська державна медична академія,  
Дніпропетровський національний університет

## Вступ

Відомо, що вазопресин (ВП) та його аналоги мають позитивний і стійкий вплив на процеси навчання та пам'яті, оптимізуючи консолідацію пам'ятного сліду [1]. Одним із близьких аналогів ВП є 1-дезаміно-8D-ВП, якого пресорний ефект зведений до мінімуму і який має здатність поліпшувати навчання, уповільнювати згасання реакції позбавлення. Мнестичний ефект даного анало-

га був більш вираженим при хронічному введенні, ніж при одноразовому [2].

Під час аналізу поведінкових механізмів Messing і співавтори встановили підвищення рівня бадьорості тварин під впливом дезгліцинамід-аргінін-вазопресину [3]. Skorokova і співавтори, досліджуючи взаємовідношення процесів пам'яті та поведінки при використанні ВП, встановили пригнічення активності тварин у тесті «відкрите поле» [4]. Ана-

ліз поведінкових механізмів дії філогенетичного попередника вазопресину — аргінін-вазотоніну — свідчить про зниження в агресивних щурів кількості прийняття «пози боксера» та подовження терміну реакцій підкорення домінуючій тварині. Виходячи з цього, Brown і співавтори дійшли висновку, що цей пептид знижує рівень загальної збудливості й емоційності щурів [5].

Вважається [6], що вплив вазопресину на мнестичні про-



цеси може відбуватися двома шляхами: периферичним, який залучає механізми підкріплення, та центральним, що, цілком імовірно, містить модуляцію неспання, особливо важливу в стресовій ситуації. Остання точка зору, а також більш детальне вивчення впливу вазопресину та його аналогів на поведінкові показники сформували уявлення про відсутність у цієї групи пептидів суворої вибірковості впливу на мнестичні процеси. Отже, необхідно одночасно з тестуванням стану формування пам'яті оцінювати рухливість тварин, їх емоційний стан, орієнтаційну реакцію, фізичну працездатність, дослідницьку активність та інші поведінкові параметри, які дозволять визначити безпосередні зміни мнестичних функцій.

**Мета** даної роботи полягала у дослідженні змін поведінкової активності щурів (за визначенням фізичної працездатності) на фоні дії ВП і нейропептидів вазопресинового ряду.

### Матеріали та методи дослідження

Експерименти проведені на 210 щурах лінії Вістар масою 160–200 г. Про стан фізичної працездатності (ФП) тварин свідчила довжина примусового пробігу в тред-бані [7]; попередньо щурів тренували впродовж 15 трихвилинних сеансів на доріжці, що рухалася з постійною швидкістю 0,34 м/с. Дослідження проводили через 30 і 120 хв та 24 год після внутрішньочеревинної ін'єкції досліджуваних пептидів вазопресинового ряду, що вивчалися. Тваринам контрольної групи вводили в однаковому об'ємі ізотонічний розчин хлористого натрію.

Для визначення фармакологічної активності були використані такі нейропептиди ВП ряду: 8-аргінін-вазопресин (АВП) дозами 1 та 20 мкг/кг, дез-9-гліцин-8-аргінін-вазопре-

син (ДГ-АВП) по 2 мкг/кг; дез-(9-гліцинамід)-8-аргінін-вазопресин (ДГА-АВП) у такому ж об'ємі; дез-9-гліцин-(8-D-аргінін)-вазопресин (ДГ-ДАВП) — 20 мкг/кг; дигліцил-дез-9-гліцинамід-(8-аргінін)-вазопресин (2Г-ДГА-АВП) — 20 мкг/кг; дигліцил-(8-аргінін) вазопресинова кислота (2Г-АВПК) — 20 мкг/кг; модифікований фрагмент АВП — аналог фрагмента послідовності 122-125  $\alpha$ -2-ланцюга інтерферону людини (ІОС-2314) — 5 мкг/кг; аналог послідовності 121-125  $\alpha$ -2-ланцюга інтерферону людини (ІФН-121-125) по 10 мкг/кг; аналог фрагмента вазопресину — люліберину (ІОС-2316) — 20 мкг/кг; модифікований аналог вазопресину — люліберину (ІОС-2317) — в однаковому об'ємі; захищений аналог (8-аргінін)-вазопресинової кислоти (АДГ-АВПК) по 40 мкг/кг, тетрапептидний частково захищений фрагмент вазопресину послідовності 4-9 (АВП-4-9) дозою 20 мкг/кг, аналог фрагмента нейроростового фактора послідовності 52-57 (НРФ) дозою 5 мкг/кг, тетрапептидний фрагмент вазопресину послідовності 2-5 (ІОС-3124) по 5 мкг/кг. Досліджувані сполуки в зазначених дозах виявляють антиамнестичну дію. Як еталонний ноотропний препарат використовували пірацетам дозою 500 мг/кг і не-

специфічний конектор пам'яті етимізол по 2 мг/кг. Статистичну обробку результатів проводили з використанням t-критерію Стьюдента [8].

### Результати дослідження та їх обговорення

Динаміка впливу «еталонного» ноотропного препарату пірацетаму, неспецифічного конектора пам'яті етимізолу та АВП у дозах, які стимулюють відтворення енграм пам'яті, на фізичну працездатність контрольних і дослідних щурів подана на рисунку. Аналіз наведених даних свідчить, що ФП залежить як від впливу досліджуваних нейротропних препаратів, так і від терміну їх дії. Встановлено, що у контрольних щурів довжина пробігу становить  $(37,82 \pm 3,02)$  м і вірогідно не відрізняється через 30, 120 хв і 24 год спостережень.

На фоні дії пірацетаму, а також етимізолу рівень ФП щурів вірогідно не змінювався порівняно з контролем. Характеризуючи дію пірацетаму на пам'ять і поведінку, слід відзначити, що в більшості робіт вона визнається позитивною. Проте вплив пірацетаму, який є «еталонним» ноотропним препаратом, а також його аналогів (оксипірацетаму, анірацетам) не в усіх випадках є ефективним, що зумовлює пошук нових, більш дієвих ноо-

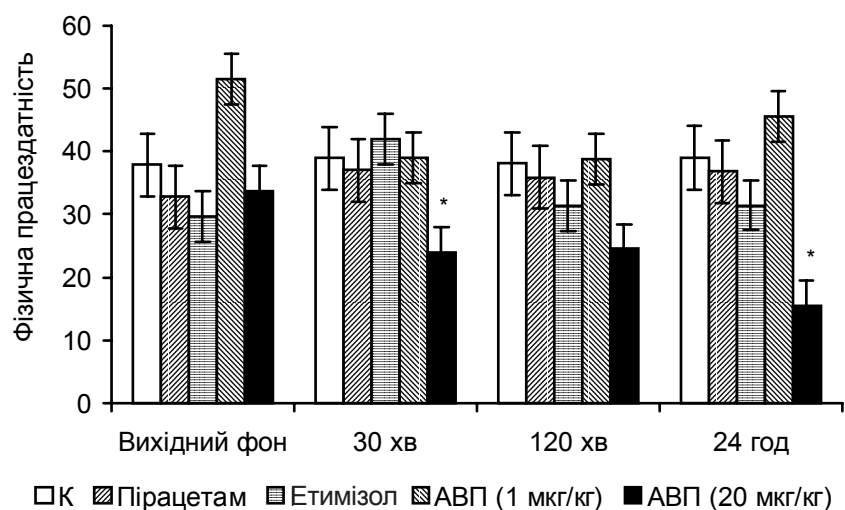


Рисунок. Вплив ноотропів і вазопресину на фізичну працездатність щурів,  $(M \pm m)$ , у відсотках від контрольних показників

тропних фармакопрепаратів. Останнім часом накопичуються дані про те, що пірацетам впливає на рухливість тварин, що виявляється в умовах зміненого функціонального стану організму, наприклад, введення даного препарату в умовах стресу підвищувало поведінкову активність щурів [9]. Більш виражені зміни фізичної працездатності тварин спостерігали при введенні АВП дозою 20 мкг/кг. Зниження ФП відзначалося через 30 хв і набувало мінімального значення ( $15,36 \pm 5,35$ ) м ( $P < 0,05$ ) через 24 год порівняно з контрольними показниками. Такі зміни побіжно узгоджуються з даними літератури про те, що вазопресини знижують рівень загальної збудливості й емоційного стану у щурів [5].

Результати, наведені в табл. 1, свідчать про те, що дезгліци-

нові та дезгліцинамідні аналоги вазопресину істотно впливають на ФП дослідних щурів. Встановлено вірогідне зниження фізичної працездатності на 35–37 % через 30 хв після введення ДГА-АВП і 2Г-ДГА-АВП, а також підвищення ФП під дією 2Г-АВПК на 28 % порівняно з контрольними показниками.

Через 24 год під впливом аналогів ВП ДГА-АВП і 2Г-АВПК фізична працездатність щурів була в 1,9 і 1,5 рази нижчою за контроль і порівняно з вихідними значеннями відповідно.

З даних, наведених у табл. 2, видно, що статистично вірогідні та різноспрямовані зміни ФП серед аналогів ВП у дослідних тварин спостерігалися тільки при використанні пептидів ІОС-2317 та АДГ-АВПК. Під впливом аналога ВПІОС-2317

фізична працездатність щурів перевищувала контрольні показники в 1,5 рази через 30 хв і 24 год після використання сполуки. Тим же часом вірогідне зниження ФП у всі досліджувані терміни спостерігали на фоні дії АДГ-АВПК.

Таким чином, результати дослідів доводять, що пірацетам й етимізол не впливають на ФП щурів. Ці дані узгоджуються з даними літератури про важливу властивість, притаманну ноотропним препаратам, а саме про відсутність змін рухових реакцій організму, що характерно для психостимуляторів [10], які також покращують мнестичні процеси. Показано, що АВП і його аналоги ДГА-АВП, 2Г-АВПК і АДГ-АВПК у дозах, які істотно впливають на процеси пам'яті, пригнічують фізичну працездатність щурів. Встановлені ефекти добре узгоджуються і пояснюються зниженням спонтанної рухової активності тварин, яка спостерігалася при використанні близького аналога вазопресину ДГА-АВП [11; 12].

Таблиця 1

**Динаміка фізичної працездатності щурів під дією дезгліцинових і дезгліцинамідних аналогів вазопресину, М±m**

Досліджувані сполуки	Вихідний фон	Термін спостережень		
		30 хв	120 хв	24 год
Ізотонічний розчин NaCl	37,82±3,02	38,85±2,95	38,07±3,17	38,94±3,04
ДГ-АВП	30,20±6,08	32,95±7,28	33,92±7,69	33,66±7,23
ДГА-АВП	24,52±6,37	24,42±5,98*	24,92±6,89	19,84±5,77*
2Г-ДГА-АВП	22,13±3,81	24,52±6,19*	25,84±7,41	32,32±7,85
ДГ-ДАВП	28,30±6,99	23,78±7,31	24,73±7,17	24,34±7,16
2Г-АВПК	53,39±3,63	49,94±3,41*	36,27±6,05**	36,58±6,10**

Примітка. У табл. 1 і 2: \* —  $P < 0,05$  порівняно з контролем; \*\* —  $P < 0,05$  порівняно з вихідним фоном.

Таблиця 2

**Зміни фізичної працездатності тварин на фоні дії аналогів і фрагментів вазопресину, М±m**

Досліджувані сполуки	Вихідний фон	Термін спостереження		
		30 хв	120 хв	24 год
Ізотонічний розчин NaCl	37,82±3,02	38,85±2,95	38,07±3,17	38,94±3,04
ІОС-2316	43,48±11,27	33,98±10,13	42,41±11,23	42,74±11,07
ІОС-2317	56,33±4,51	59,68±1,16*	59,78±11,07	59,45±1,39*
НРФ	28,28±7,02	28,94±6,59	27,23±6,37	29,33±6,34
АДГ-АВПК	31,22±6,72	23,69±5,62*	23,36±6,07*	23,25±6,64*
ІОС-3124	32,44±7,72	32,38±7,36	33,51±8,44	28,83±8,17
АВП-(4-9)	43,33±6,73	39,41±7,26	30,08±7,11	30,35±7,65
ІФН-122-125	32,76±7,61	31,23±7,11	33,71±7,66	32,40±7,73

ЛІТЕРАТУРА

1. *Нейрохимия* / Под ред. акад. Ашмарина. — М.: Изд. Ин-та биомед. химии РАН, 1996. — С. 470.
2. *Hamburger-Bar R., Klein A., Belmaker R.* The effect of chronic vs. acute injection of vasopressin on animal learning and memory // *Peptides*. — 1985. — Vol. 6, N 1. — P. 23-25.
3. *Messing R., Sparber S.* Greater task difficulty amplifies the facilitatory effect of des-glycinamide arginine vasopressin on appetitively motivated learning // *Behav. Neurosci.* — 1985. — Vol. 99, N 6. — P. 1114-1119.
4. *Skopkova J., Croiset G., De Wied D.* Differential effects of DGAVP on acquisition and extinction of active avoidance behavior // *Peptides*. — 1991. — Vol. 12, N 3. — P. 471-475.
5. *Brown R., King G.* Arginine-vasotocin and aggression in rats // *Peptides*. — 1984. — Vol. 5, N 6. — P. 1135-1138.
6. *Vasopressin generates a persistent voltage-dependent sodium current in a mammalian motoneuron* / M. Raggenbass, M. Goumaz, E. Sermasi et al. // *Neurosci.* — 1991. — Vol. 11, N 6. — P. 1609-1616.



7. Буреш Я., Бурешова О., Хьюстон Д. Методики и основные эксперименты по изучению мозга и поведения. — М.: Высш. шк., 1991. — 399 с.

8. Лакин Г. Ф. Биометрия. — М.: Высш. шк., 1990. — 352 с.

9. Функциональная и морфологическая характеристика стресспротективного действия пирасетама / В. М. Виноградов, А. А. Клишов,

В. Ф. Катков и др. // Фармакол. и токсикол. — 1987. — Т. 50, № 6. — С. 14-16.

10. Изменение сложной условно-рефлекторной деятельности крысят под влиянием пентапептида / Л. А. Цитиловская, И. А. Рябчикова, Л. П. Парфенова, Г. И. Чиппенс // ЖВНД. — 1991. — Т. 41, № 1. — С. 66-12.

11. Packard M., Ettenberg A. Effects of peripherally injected vasopressin and des-glycinamide vasopressin on the extinction of a spatial learning task in rats // Regul. Peptides. — 1985. — Vol. 11, N 1. — P. 51-63.

12. *Анатомія пам'яті* / О. Л. Дроздов, Л. А. Дзяк, В. О. Козлов, В. Д. Маковецкий. — Дніпропетровськ: Пороги, 2005. — 120 с.

УДК 547.584:898.07+615.33.07

Л. О. Конуп, І. П. Конуп, С. М. Плужник-Гладир, С. А. Котляр

## ПРОТИМІКРОБНІ ВЛАСТИВОСТІ ДЕЯКИХ ГАЛОГЕНОЗАМІЩЕНИХ БЕНЗО- І ДИБЕНЗОКРАУН-ЕТЕРІВ

Національний університет ім. І. І. Мечникова, Одеса,  
Фізико-хімічний інститут ім. О. В. Богатського НАН України, Одеса

Нами проводиться систематичне дослідження протимікробних властивостей аліфатичних, моно- й дициклоаліфатичних, бензо- та дибензокраун-етерів, їх похідних і нециклічних споріднених сполук.

**Мета** цієї роботи — виявлення зв'язку між біологічною активністю та структурою, тобто розміром макроциклу, його дентатністю, природою заміників, ліпофільністю та іншими факторами [1–7]. Це дозволить прогнозувати медико-біологічні властивості краун-етерів й аналогів, досліджувати механізми їх біологічної дії, здійснювати направлений синтез потенціально корисних сполук. Дане повідомлення присвячене зіставленню протимікробних властивостей галогенопохідних різних ароматичних краун-етерів та їх синтонів (I–XXV), оригінальні засоби синтезу яких розроблено нами.

### Матеріали та методи дослідження

Протимікробну активність галогенопохідних бензо- та дибензокраун-етерів, їх нецик-

лічних аналогів і споріднених сполук (I–XXV) досліджували методом дворазових серійних розведень у рідкому живильному середовищі [8]. Для визначення мінімальних пригнічувальних концентрацій (МПК) використовували стандартне живильне середовище (перевар за Хотінгером); як тест-культури застосовували умовно-патогенні штами мікроорганізмів: *Micrococcus luteus* УКМ, Ас-645; *Staphylococcus aureus* АТСС 6538р, ВКПМ В-6646; *Streptococcus lactic*, ВКПМ В-6450; *Bacillus cereus* АТСС 10702, ВКПМ В-6644; *Escherichia coli* АТСС 25922, ВКПМ В-6645; отримані з ВНДІ генетики (ВКПМ Росії), та *Agrobacterium tumefaciens* Fa-2 (США).

Добову культуру мікроорганізмів вирощували при постійному струшуванні у колбах Ерленмейора при 37 °С. З добової культури мікробів готували суспензію, яка містила 2·10<sup>9</sup> мікробних клітин у 1 мл. Для розведення у 10 пробірок вносили по 2 мл живильного середовища, у першу пробірку

додавали ще 2 мл середовища і вносили 100 мкл етанольного розчину досліджуваної сполуки. Потім 2 мл розчину дозатором переносили з першої пробірки у другу, із другої у третю і т. д., до 10-ї включно. Із останньої пробірки зайві 2 мл виливали. При такому способі розведення кожна пробірка ряду містить досліджуваної речовини менше, ніж попередня, удвічі. Насамкінець у всі пробірки вносили по 50 мкл розведеної у 50 разів добової культури мікроорганізмів, термостатували при зазначеній температурі 18–20 год, після чого досліджували вміст усіх пробірок з метою виявлення росту мікроорганізмів. Чутливість до речовини (МПК) виражається середньою арифметичною величиною концентрацій досліджуваного краун-етеру у двох суміжних пробірках — з помутнілим і прозорим вмістом. Для вірогідності вивчення проводили у трьох повтореннях.

Кількісні показники ліпофільності (ClogP) вивчених краун-етерів розраховували за

