

## Вплив похідних тетраоло[1,5-с]хіназоліну на фізичну витривалість щурів при різних температурних режимах

Г.І.Степанюк, О.Ю.Тозюк,  
Н.Г.Чорноіван, С.І.Коваленко, О.Ю.Воскобойніков

Вінницький національний медичний університет ім. М.І.Пирогова, кафедра фармакології,  
Запорізький державний медичний університет, кафедра фармацевтичної хімії  
Вінниця, Запоріжжя, Україна

У дослідженнях на щурах встановлено, що одноразове внутрішньоочеревинне введення похідних тетраоло[1,5-с]хіназоліну в дозі 10 мг/кг, так само як еталонного актопротектора бемітилу (50 мг/кг), викликало збільшення показника плавальної проби у воді  $t$  38-40°C (умови гіпертермії) та  $t$  10-12°C (умови гіпотермії). За спроможністю підсилювати фізичну витривалість організму в умовах гіпертермії сполуки КВ-10, КВ-28, КВ-34, КВ-40, КВ-41, КВ-51, КВ-54, КВ-55 та КВ-110 у дозі 10 мг/кг внутрішньоочеревинно в 1,4-3 рази переважали бемітил (50 мг/кг внутрішньоочеревинно), а сполуки КВ-23, КВ-31, КВ-44, КВ-51 та КВ-55 за ступенем фрігопротекторного ефекту співставлялися з еталонним актопротектором. Найбільш перспективними для поглибленого вивчення фармакологічних властивостей можна вважати сполуки КВ-51 та КВ-55, які подібно до бемітилу в однаковій мірі проявляли термо- та фрігопротекторну активність.

**Ключові слова:** похідні хіназоліну, термопротектори, фрігопротектори, плавальна проба.

### ВСТУП

Фізична витривалість є одним з важливих показників здоров'я й адаптації організму до змін зовнішнього середовища, серед яких чільне місце посідає вплив екстремальних температур. Розвиток промисловості і техніки, праця людини в несприятливому мікросередовищі, дослідження та освоєння нових територій з незвичним кліматом визначають актуальність

вивчення резистентності організму до дії різних температурних режимів [7, 9, 10, 14]. Особливо гостро це питання постає при необхідності виконання в таких умовах певних робіт, оскільки додаткове фізичне навантаження при цьому не лише знижує працездатність, але й може загрожувати життю людини. Тому важливість пошуку речовин з метеоадаптогенними властивостями актуальна не лише для медицини, а й для інших соціально-культурних галузей. При цьому важливе не тільки швидке та ефективне лікування теплової чи холодової травми, але й попередження її виникнення [1, 2, 12].

Відомо, що дія дискомфортного нагрітого мікроклімату призводить до теплового удару, а з часом — до розвитку хронічного перегрівання організму, що проявляється астено-невротичними та серцево-судинними порушеннями. Обидва стани потребують обов'язкової корекції для збереження життя та здоров'я людини [8].

Так само і гіпотермія супроводжується порушенням функцій багатьох органів і систем організму, змінами біологічних та фізіологічних процесів. При великій силі гіпотермічного фактора можливе значне охолодження організму з летальним наслідком [7].

У корекції зазначених екстремальних впливів можна виділити кілька напрямів. Перш за все це застосування засобів індивідуального захисту, головним недоліком яких вважається габаритність та обмеження рухів, а подекуди і складності експлуатації [12].

По-друге, використання режиму тренуючих теплових навантажень або загартовування. Проте ці заходи мало ефективні при значній силі екстремальних факторів і досить часто супроводжуються зниженням захисних функцій організму, що проявляється розвитком нових або загостренням хронічних захворювань [2].

Найбільш розповсюдженим на сьогоднішній день є напрям фармакокорекції, який реалізується шляхом застосування лікарських засобів. Із цією метою пропонується використання препаратів різних фармакологічних груп — натрію оксидобутират та гутимін при гіпертермії, фенамін і сиднокарб для корекції гіпотермії. Однак на практиці застосування цих засобів обмежується їх недостатньою ефективністю та наявністю побічних дій [6, 12, 15]. Така картина властива для препаратів, прикладною точкою дії яких є безпосередньо система терморегуляції (бензодіазепінові транквілізатори, психотропи). Більш ефективними вважаються засоби, які діють переважно на клітинному чи тканинному рівнях (актопротектори, адаптогени) [5, 16]. При терапії препаратами вказаних груп відзначається поліпшення загального самопочуття та нормалізація регуляторних функцій організму. Проте ефективність від прийому адаптогенів розвивається дуже повільно (виключається можливість застосування в екстрених випадках) і проявляється недостатньо виразно. До того ж лише актопротекторам властива здатність зберігати фізичну працездатність в умовах екстремальних температурних навантажень, тому саме вони вважаються найбільш перспективними [9, 14, 15].

На сьогоднішній день дана група лікарських засобів представлена практично одним бемітилом, який випускається в Росії. Тому для вирішення проблеми адаптації людини до несприятливих умов навколишнього середовища необхідно розширити арсенал речовин з актопротекторною активністю, пошук яких ведеться серед різних класів органічних та неорганічних сполук [4, 9, 14, 15].

У цьому плані нашу увагу привернули нові похідні тетраоло[1,5-с]хіназоліну, структурним аналогом яких притаманна церебропротекторна дія [13]. Оскільки гіпер- та гіпотермія можуть пригнічувати тканинне дихання і призводити до розвитку тканинної гіпоксії, доцільним є дослідження актопротекторних властивостей вказаних сполук при різних температурних режимах. У дослідженні використано 15 оригінальних сполук, синтезованих у Запорізькому державному медичному університеті під керівництвом професора С.І.Коваленко. Лабораторні шифри цих речовин наведені в табл. 1. У попередньому дослідженні нами встановлено, що більшості сполукам цього класу притаманна актопротекторна дія за тестом плавальної проби в термонеutralних умовах. При цьому окремі речовини за ефективністю переважали еталонний препарат бемітил [11].

ТАБЛИЦЯ 1

**Вплив похідних тетраоло[1,5-с]хіназоліну та бемітилу на тривалість плавальної проби щурів в умовах гіпер- та гіпотермії ( $M \pm m$ ,  $n=6$ )**

Сполука	Доза, мг/кг	Тривалість плавання у воді при $t$ 38-40°C, хв.	Динаміка відносно контролю, %	Тривалість плавання у воді при $t$ 10-12°C, хв.	Динаміка відносно контролю, %
Контроль (n=13)	-	5,33±0,46	-	3,11±0,24	-
КВ-10	10,0	31,78±2,78*#	+496,2	4,31±0,27*#	+38,6
КВ-20	10,0	6,03±0,56#	+13,1	5,28±0,44*	+69,8
КВ-23	10,0	10,94±0,88*#	+105,3	5,68±0,57*	+82,6
КВ-28	10,0	32,42±2,63*#	+508,3	5,02±0,36*	+61,4
КВ-31	10,0	5,52±0,9#	+3,6	6,26±0,43*	+101,3
КВ-34	10,0	34,07±2,84*#	+539,2	4,33±0,22*#	+39,2
КВ-40	10,0	31,03±1,47*#	+482,2	4,09±0,32*#	+31,5
КВ-41	10,0	37,62±1,74*#	+605,8	5,06±0,43*	+62,7
КВ-44	10,0	3,22±0,07*#	-39,6	6,49±0,69*	+108,7
КВ-51	10,0	30,01±3,58*	+463,0	5,78±0,59*	+85,9
КВ-54	10,0	28,43±1,04*#	+433,4	5,59±0,29*	+79,7
КВ-55	10,0	19,98±2,46*	+274,9	7,00±0,62*	+125,1
КВ-56	10,0	8,56±1,74#	+60,6	5,00±0,63*	+60,8
КВ-83	10,0	7,33±0,38*#	+37,5	5,32±0,51*	+71,1
КВ-110	10,0	24,18±3,19*#	+353,7	4,82±0,52*	+54,9
Бемітил	50,0	15,75±0,93*	+195,5	5,85±0,58*	+88,1

Примітки: \* –  $p \leq 0,05$  відносно відповідного контролю; # –  $p \leq 0,05$  відносно бемітилу.

Метою дослідження було охарактеризувати вплив похідних тетраоло[1,5-с]хіназоліну на фізичну витривалість щурів при різних температурних режимах, виявити сполуки, перспективні для поглибленого вивчення їх фармакологічних властивостей.

## МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Дослідження проведено на 218 білих нелінійних щурах обох статей масою 180-220 г. Досліджувані речовини безпосередньо перед застосуванням суспендували у твіні-80, як розчинник використовували ізотонічний розчин натрію хлориду і вводили однократно внутрішньоочеревинно за 30 хв. до тестування в дозах 10 мг/кг (взято емпірично). Водорозчинні сполуки KB-10 та KB-28 розчиняли в 0,9% NaCl і застосовували за таким же принципом. Препаратом порівняння обрано еталонний актопротектор бемітил в оптимальній терапевтичній дозі 50 мг/кг [4]. Тварини контрольної групи отримували еквівалентну кількість ізотонічного розчину натрію хлориду і твіну-80. Вплив досліджуваних речовин на фізичну витривалість організму оцінювали за динамікою (у % відносно початкового показника) тривалості плавання з додатковим навантаженням (10% від маси тіла) в умовах гіпо- (10-12°C) та гіпертермії (38-40°C). Визначали час плавання до появи ознак повної втоми, що проявлялося 10-секундним зануренням тварин на дно та відмовою від подальшого плавання [12]. Статистичну обробку цифрових даних проводили за методом варіаційної статистики з визначенням t-критерію Ст'юдента, вірогідними вважали зміни при  $p \leq 0,05$  [3]. Отримані дані наведені у табл. 1.

## РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Встановлено, що середня тривалість плавання щурів контрольної групи у воді при t 38-40°C склала 5,33 хв. Нові похідні тетраоло[1,5-с]хіназоліну (за винятком KB-20, KB-31, KB-44, KB-56, KB-83), як і бемітил, вірогідно підвищували фізичну працездатність тварин, що проявлялося збільшенням тривалості їх плавання відносно контролю. При цьому найбільш ефективно діяли сполуки з лабораторними шифрами KB-10, KB-28, KB-34, KB-40, KB-41, KB-51, KB-54, KB-55 та KB-110: на їх тлі тривалість плавання вірогідно зростала віднос-

но контролю на 274,9-605,8% проти 195,5% на тлі бемітилу (табл. 1).

Актопротекторна дія досліджуваних речовин проявлялася також в умовах гіпотермії. При цьому найбільш ефективно підвищували фізичну виносливність щурів речовини з лабораторними шифрами KB-23, KB-31, KB-44, KB-51 та KB-55: під їх дією тривалість плавання у воді t 10°C вірогідно зросла відносно фону на 82,6-125,1% проти 88,1% на тлі бемітилу. Решта досліджуваних сполук у даному дослідженні виявились менш ефективними і в певній мірі поступались еталонному актопротектору.

Таким чином, результати проведеного дослідження показали, що похідним тетраоло[1,5-с]хіназоліну притаманна термо- та фрігопротекторна активність. На це вказувало вірогідне зростання показника тривалості плавання щурів у воді відповідно 38°C та 10°C відносно контрольних тварин. За спроможністю підсилювати фізичну виносливність організму в умовах гіпертермії сполуками-лідерами можна вважати KB-10, KB-28, KB-34, KB-40, KB-41, KB-51, KB-54, KB-55 та KB-110, а в умовах гіпотермії — KB-23, KB-31, KB-44, KB-51 та KB-55.

Під час проведеного дослідження також встановлено наявність побічної дії — судомні скорочення очеревинних м'язів, що проявлялося витягуванням задніх кінцівок тварин та прогинанням спини. Така дія спостерігалась на тлі у сполук з лабораторними шифрами KB-31, KB-34, KB-40, KB-41, KB-54 та KB-110, які, незважаючи на позитивну динаміку, доцільно виключити з подальшого дослідження.

Найбільш перспективними для поглибленого вивчення фармакологічних властивостей можна вважати сполуки KB-51 та KB-55, які подібно до бемітилу в однаковій мірі проявляли термо- та фрігопротекторну дію в заданих умовах експерименту. Чого не можна сказати про інші досліджувані речовини.

## ВИСНОВКИ

1. Похідним тетраоло[1,5-с]хіназоліну в дозі 10 мг/кг внутрішньоочеревинно притаманна спроможність підвищувати фізичну витривалість щурів в умовах гіпер- та гіпотермії.

2. Термопротекторний ефект найбільш виражений у сполук з лабораторними шифрами KB-10, KB-28, KB-34, KB-40, KB-41, KB-51, KB-54, KB-55 та KB-110: під їх дією в дозі 10 мг/кг внутрішньоочеревинно тривалість пла-

вального тесту зросла відносно контролю на 274,9-605,8% проти 195,5% на тлі бемітилу (50 мг/кг внутрішньоочеревинно).

3. Фрігопротекторний ефект у найбільшій мірі проявився у сполук KB-23, KB-31, KB-44, KB-51 та KB-55, які в дозі 10 мг/кг за величиною зростання тривалості плавального тесту щурів у воді  $t$  10°C співставлялися з бемітилом (50 мг/кг внутрішньоочеревинно).

## ЛІТЕРАТУРА

1. Гаврев А.И. Актопротекторное действие антигипоксантов тиазолоиндольного ряда / А.И.Гаврев, В.В.Марышева, П.Д.Шабанов // Экспериментальная и клиническая фармакология. — 2010. — Т.73, №2. — С. 25-30.
2. Исследование метеoadаптогенных свойств трекрезана у здоровых добровольцев в условиях холодого воздействия / И.В.Зарубина, В.П.Ганапольский, П.В.Александров [и др.] // Психофармакология и биологическая наркология. — 2007. — Т.7, №1. — С. 1459-1463.
3. Лапач С.Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel / С.Н.Лапач, А.В.Чубенко, П.Н.Бабич. — 2-е изд., перераб. и доп. — К.: Морион, 2001. — 408 с.
4. Лонська О.П. Експериментальне дослідження актопротекторної активності нових похідних адамантану: Автореф. дис. ... на здобуття наук. ступеня к.мед.н.: спец. 14.03.05 «Фармакологія» / О.П.Лонська; Одес. держ. мед. ун-т. — Одеса, 2008. — 26 с.
5. Малахов В.А. Актопротекторы / В.А.Малахов, Е.В.Ромелашвили // Новости медицины и фармации. Неврология. — 2011. — №360. — С. 39-45.
6. Машковский М.Д. Лекарственные средства / М.Д.Машковский. — М.: Новая волна, 2006. — 1206 с.
7. Моїсеєнко Є.В. Шляхи застосування фармакологічного захисту людини при порушеннях адаптації в Антарктиці / Є.В.Моїсеєнко // Український антарктичний журнал. — 2010. — №9. — С. 287-301.
8. Охорона праці в медицині та фармації / [Мороз В.М., Сергета І.В., Фещук Н.М., Олійник М.П.]; під ред. В.М.Мороза. — Вінниця: Нова книга, 2005. — 544 с.
9. Коррекция физической работоспособности производными 3-оксипиридина в осложненных условиях / Е.Н.Стратиенко, Н.Н. Самойлов, А.С.Лосев [и др.] / «Человек и лекарство»: V Росс. нац. конгресс (21-25 апреля 1998), тезисы докладов. — Москва, 1998. — С. 458.
10. Сыров В.Н. Влияние фитоэкдистероидов и бемитила на функциональные, метаболические и иммунобиологические показатели работоспособности в эксперименте / В.Н.Сыров, Г.А.Шахмурова, З.А.Хушбактова // Экспериментальная и клиническая фармакология. — 2008. — Т.71, №5. — С. 40-43.
11. Тозюк О.Ю. Дослідження актопротекторної активності похідних тетраоло[1,5-с]хіназоліну в експерименті / О.Ю.Тозюк // Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. — 2012. — №9 (додаток) — С. 228-229.
12. Фармакологическая коррекция физической работоспособности / Под ред. Н.Н.Самойлова. — М.: Зеркало, 2002. — 120 с.
13. Ходаківський О.А. Нейропротекторна дія похідних 4-оксо(аміно-)хіназоліну при експериментальній ішемії головного мозку: Автореф. дис. ... на здобуття наук. ступеня к.мед.н.: спец. 14.03.05 «Фармакологія» / О.А.Ходаківський; Одес. держ. мед. ун-т. — Одеса, 2009. — 21 с.
14. Цублова Е.Г. Изучение актопротекторной активности новых гетероароматических антиоксидантов: Автореф. дис. ... на соискание уч. степени к.биол.н.: спец. 14.00.25 «Фармакология» / Е.Г.Цублова. — Купавна, 2002. — 23 с.
15. Шабанов П.Д. Изучение метеoadаптогенных свойств пептидных препаратов у здоровых добровольцев / П.Д.Шабанов, В.П.Ганапольский, П.В.Александров // Экспериментальная и клиническая фармакология. — 2007. — Т.70, №6. — С. 41-47.
16. Шабанов П.Д. Нейропротектор Метапрот: механизм действия и новые клинические направления использования / П.Д.Шабанов // Consilium Medicum. — 2010. — Т.12, №2. — С. 140-144.

**Г.И.Степанюк, Е.Ю.Тозюк, Н.Г.Чорноиван, С.И.Коваленко, А.Ю.Воскобойников. Влияние производных тетраоло[1,5-с]хиназолина на физическую выносливость крыс при разных температурных режимах. Винница, Запорожье, Украина.**

**Ключевые слова:** производные хиназолина, термопротекторы, фригопротекторы, плавательный тест.

В опытах на крысах установлено, что однократное внутривентральное введение производных тетраоло[1,5-с]хиназолина в дозе 10 мг/кг, так же как эталонного актопротектора бемитила (50 мг/кг), вызывало увеличение показателя плавательного теста в воде  $t$  38-40°C (условия гипертермии) и  $t$  10-12°C (условия гипотермии). По способности усилить физическую выносливость организма в условиях гипертермии соединения KB-10, KB-28, KB-34, KB-40, KB-41, KB-51, KB-54, KB-55 и KB-110 в дозе 10 мг/кг внутривентрально в 1,4-3 раза превосходили бемитил (50 мг/кг внутривентрально), а соединения KB-23, KB-31, KB-44, KB-51 и KB-55 по степени фригопротекторного эффекта сопоставлялись с эталонным актопротектором. Наиболее перспективными для углубленного изучения фармакологических свойств можно считать соединения KB-51 и KB-55, которые подобно бемитилу в равной степени проявляли термо- и фригопротекторную активность.

**G.I.Stepanyuk, O.Y.Tozyuk, N.G.Chornoivan, S.I.Kovalenko, O.Y.Voskoboynik. Effect of tetrazol[1,5-c]quinasoline derivatives on the rats physical endurance at different temperatures. Vinnytzia, Zaporizhzhia, Ukraine.**

Key words: derivatives of quinasoline, frigoprotektor, thermalprotektor, swimming test.

It was found in studies on rats that a single intraperitoneal administration of tetrazol[1,5-c]quinasoline derivatives at a dose 10 mg/kg, as well as a reference actoprotector bemithylum (50 mg/kg) led to an increase rate of swimming in water samples  $t$  38-40°C (hyper-

thermia conditions) and  $t$  10-12°C (hypothermia conditions). Compounds KB-10, KB-28, KB-34, KB-40, KB-41, KB-51, KB-54, KB-55 and KB-110 at a dose of 10 mg/kg intraperitoneally 1,4-3 times dominated bemithylum (50 mg/kg intraperitoneally) by the ability to enhance physical load capacity of the body at hyperthermia; and compound KB-23, KB-31, KB-44, KB-51 and KB-55 compared to reference actoprotector by the degree of frigoprotector effect. KB-51 and KB-55, which are equally showed with bemithylum by thermal and frigoprotector activity are the most promising for in-depth study of the pharmacological properties.

Надійшла до редакції 24.08.2012 р.