

А. В. Сасенко

Вплив натрієвої солі 3-(2-оксо-3-феніл-2Н-[1,2,4]тріазино[2,3-с]хіназолін-6-іл) пропанової кислоти на фізичну витривалість щурів за умов гіпоксичних станів

Вінницький національний медичний університет імені М. І. Пирогова

Ключові слова: актопротектори, гіпоксія, ішемія, похідні 1,2,4-тріазинохіназоліну, бемітил

У сучасному світі гіпоксія займає перше місце серед патологічних чинників, що спричинюють функціонально-метаболічні порушення. Надзвичайно високі показники смертності та інвалідації людей внаслідок судинних катастроф, отруень гіпоксантами та іншими засобами, а також недостатня ефективність сучасних антигіпоксантів зумовлюють інтерес до пошуку речовин, придатних для створення на їхній основі нових лікарських засобів з вказаною дією [9]. У цьому плані привертають увагу похідні 1,2,4-тріазинохіназоліну, яким притаманні протигіпоксична [5], протиішемічна [6] та актопротекторна дії [7]. У попередніх дослідженнях [1,2] нами було встановлено, що одному із похідних вказаного класу речовин – натрієвій солі 3-(2-оксо-3-феніл-2Н-[1,2,4]тріазино[2,3-с]хіназолін-6-іл) пропанової кислоти (сполука МТ-279) притаманна виражена актопротекторна дія, що й спонукало до проведення даного дослідження, оскільки при фізичних навантаженнях виникає гіпоксія, у першу чергу, у життєво важливих органах [8].

Мета дослідження – оцінити вплив сполуки МТ-279 у порівнянні з бемітилом на фізичну витривалість щурів за моделюванням гіпоксичних станів.

Матеріали та методи. Для дослідження взято натрієву сіль 3-(2-оксо-3-феніл-2Н-[1,2,4]тріазино[2,3-с]хіназолін-6-іл) пропанової кислоти (сполука з лабораторним шифром МТ-279) та еталонний актопротектор бемітил. Експеримент

проведено на 2 моделях гіпоксії: циркуляторній (гостре порушення мозкового кровообігу) та гемічній. Досліди проведено на 56 нелінійних щурах обох статей масою 170–220 г. Циркуляторну гіпоксію – гостре порушення мозкового кровотоку (ГПМК) у щурів моделювали під кетаміновим наркозом (20 мг/кг) шляхом однобічної оклюзії правої загальної сонної артерії до її біфуркації. Перев'язку судин виконували при виході тварин із наркозу (у стадії поверхневої седатії). Тварин було розподілено на 4 групи по 7 особин у кожній: I – інтактні щурі, II – контрольна група (ГПМК без фармакологічної корекції), III – група тварин, що отримувала сполуку МТ-279 (2,5 мг/кг), IV – група щурів, які отримували бемітил (33 мг/кг). Дози досліджуваних речовин становлять їх ЕД₅₀ за результатами плавального тесту [2]. Досліджувані речовини вводили внутрішньоочеревинно протягом 15 днів після відтворення ГПМК. При цьому динамічну витривалість тварин оцінювали за допомогою плавального тесту у воді ($t = 24-26\text{ }^{\circ}\text{C}$) [10], статичну витривалість – за часом утримування тварин на стрижні, що обертається (15 об/хв) [11], на 5 та 15 добу експерименту – у терміни, коли ішемічні зміни в мозку найбільш показові [9]. Гостру гемічну гіпоксію моделювали шляхом одноразового підшкірного введення тваринам метгемоглобіноутворювача – натрію нітриту в дозі 20 мг/кг [10]. Тварин було розподілено на 4 групи по 7 у кожній: I – інтактні тварини, II – контрольна група (гіпоксія без корекції), III та IV – тварини, яким за 30 хв до введення метгемоглобіноутворювача вводили сполуку

МТ-279, або бемітил у вищезазначених дозах. При цьому фізичну витривалість у щурів оцінювали за плавальним тестом у воді 24–26 °С. Цифрові дані обраховували непараметричними методами з використанням критерію Манна-Уїтні за допомогою програми IBM SPSS Statistics 22 [4]. Різницю між показниками вважали достовірною при $p \leq 0,05$. Отримані дані наведено в таблицях 1–3.

Результати та їх обговорення. За результатами проведеного дослідження встановлено, що за умов циркуляторної гіпоксії в нелікованих щурів уже на 5 добу експерименту значно погіршилися показники динамічної та статичної витривалості. Про це свідчило, перш за все, вірогідне зменшення тривалості плавального тесту на 40 % відносно інтактних тварин. На 15 добу в тварин контрольної групи відбувалося покращання фізичної витривалості організму – тривалість плавального тесту щурів зменшилася лише на 12,0 % ($p > 0,05$) відносно інтактних щурів (див. табл. 1).

У той самий час курсове введення досліджуваних сполук щурам з ГПМК сприяло відновленню фізичної витривалості тварин, що було помітно вже на 5

добу експерименту. Так, під впливом сполуки МТ-279 (2,5 мг/кг), так само, як і бемітилу (33 мг/кг), відмічалось зростання показників плавального тесту відповідно на 73,4 % та 63,9 % відносно нелікованих тварин.

Указані зміни показників плавального тесту на тлі досліджуваних речовин відмічали й на 15 добу експерименту: у групі тварин, що отримували сполуку МТ-279, приріст склав 73,2 %; у групі, що отримували бемітил – 44,7 % відносно контролю.

Активуюча дія сполуки МТ-279, як і бемітилу, на фізичну витривалість щурів, також знайшла підтвердження при оцінці їхньої статичної витривалості, що чітко було видно вже на 5 добу експерименту (табл. 2).

Так, у контролі статична витривалість тварин з ГПМК знизилася в середньому на 47,1 % порівняно з інтактними тваринами, а під впливом МТ-279 та бемітилу даний показник вірогідно збільшився на 127,0 % та 73,9 % відповідно порівняно з показником контрольних щурів. Стимулюючий вплив сполуки МТ-279, як і бемітилу, на статичну витривалість щурів зберігався й на 15 добу експерименту. При

Таблиця 1

Тривалість плавального тесту щурів за умов гострого порушення мозкового кровотоку та впливу сполуки МТ-279 і бемітилу ($M \pm m, n = 7$)

Умови експерименту	Доза, мг/кг	Тривалість плавання, с	
		5 доба	15 доба
Інтактні щурі	–	406,6 ± 5,6	473,6 ± 11,2
ГПМК без лікування (контроль)	–	244,0 ± 6,1 [#]	416,0 ± 17,8 [#]
ГПМК+МТ-279	2,5	423,2 ± 13,1 [*]	720,7 ± 15,3 ^{*0}
ГПМК+Бемітил	33,0	400,0 ± 5,5 [*]	602,0 ± 16,6 [*]

Примітка. Тут і в табл. 2: [#] $p \leq 0,05$ відносно інтактних тварин, ^{*} $p \leq 0,05$ відносно контрольної групи тварин; ⁰ $p \leq 0,05$ відносно бемітилу.

Таблиця 2

Статична витривалість щурів за умов гострого порушення мозкового кровотоку та впливу сполуки МТ-279 і бемітилу ($M \pm m, n = 7$)

Умови експерименту	Доза, мг/кг	Тривалість утримування на стрижні, с	
		5 доба	15 доба
Інтактні щурі	–	176,1 ± 6,5	170,5 ± 9,2
ГПМК без лікування (контроль)	–	93,2 ± 7,0 [#]	151,1 ± 6,1
ГПМК+МТ-279	2,5	211,6 ± 12,5 ^{*0}	250,3 ± 9,3 ^{*0}
ГПМК+Бемітил	33,0	162,1 ± 9,3 [*]	215,4 ± 8,5 [*]

Тривалість плавального тесту в щурів за умов гемічної гіпоксії та впливу сполуки МТ-279, ($M \pm m$, $n = 7$)

Умови експерименту	Доза, мг/кг	Тривалість плавання, с
Інтактні тварини	–	385,0 ± 30,0
Гіпоксія без корекції (контроль)	–	192,7 ± 14,7 [#]
МТ-279 + гіпоксія	2,5	297,0 ± 15,0 [*]
Бемітил + гіпоксія	33,0	269,4 ± 10,7 [*]

Примітка. [#] $p \leq 0,05$ відносно інтактних тварин; ^{*} $p \leq 0,05$ відносно контрольної групи тварин.

цьому тривалість утримання тварин з ГПМК на стрижні, що обертається, вірогідно зросла на 65,6 % та 42,6 % відповідно відносно контролю.

Оцінюючи отримані результати, можна припустити, що натрієвій солі 3-(2-оксо-3-феніл-2Н-[1,2,4]тріазино[2,3-с]хіназолін-6-іл) пропанової кислоти (сполуці МТ-279), як і бемітилу, притаманний протигіпоксичний ефект, про що свідчить зростання фізичної витривалості щурів з циркуляторною ішемією головного мозку на тлі дії вказаних речовин.

Щодо наявності в МТ-279 і бемітилу протигіпоксичного ефекту може свідчити також їхня спроможність підвищувати фізичну витривалість щурів з гемічною гіпоксією. На це вказувало вірогідне зростання тривалості плавального тесту тварин на тлі досліджуваних речовин за умов експерименту на 54,1 % та 39,8 % відповідно (табл. 3).

Отже, за результатами проведених досліджень на моделях гіпоксичних станів можна заключити, що натрієвій солі 3-(2-оксо-3-феніл-2Н-[1,2,4]тріазино[2,3-с]хіназолін-6-іл) пропанової кислоти (МТ-279), так само як і бемітилу, притаманний актопротектор-

ний ефект, що ймовірно зумовлений протигіпоксичними властивостями сполуки. Отримані результати цілком узгоджуються з даними інших дослідників про наявність у сполуки МТ-279 захисної дії на ішемізований мозок [5], який найбільше страждає за надмірних фізичних навантажень [8].

Для встановлення механізмів актопротекторного ефекту сполуки МТ-279 у подальшому доцільно дослідити її вплив на стан біохімічних показників у крові, внутрішніх органах та скелетних м'язах тварин на тлі тривалих фізичних навантажень.

Висновки

1. Курсове 15-денне введення щурам з модельованою циркуляторною гіпоксією мозку сполуки МТ-279 (2,5 мг/кг, внутрішньоочеревинно), як і бемітилу (33,0 мг/кг, внутрішньоочеревинно), сприяє вірогідному відновленню статичної та динамічної витривалості тварин.

2. За умов гемічної гіпоксії профілактичне одноразове введення щурам сполуки МТ-279 (2,5 мг/кг, внутрішньоочеревинно), так само, як і бемітилу (33 мг/кг, внутрішньоочеревинно), підвищує фізичну витривалість тварин.

- Скринінг актопротекторної активності серед похідних хіназоліну та його конденсованих аналогів / Степанюк Г. І. Саєнко А. В., Шевчук О. К. [та ін.] // Фармакологія та лікарська токсикологія. – 2010. – № 4 (17). – С. 60–63.
- Саєнко А. В. Порівняльна оцінка курсового введення натрієвої солі 3-(2-оксо-3-феніл-2Н-[1,2,4]тріазино[2,3-с]хіназолін-6-іл) пропанової кислоти та бемітилу на поведінково-пошукові реакції щурів в умовах тривалої гіпокінезії / А. В. Саєнко, Г. І. Степанюк, С. І. Коваленко // Український медичний альманах. – 2014. – № 2 (17). – С. 138–142.
- Бемітил (bemitylum) – антигіпоксикант, актопротектор: фармакологіческие эффекты и клиническое применение в медицине: информ. бюл. / Э. С. Питкевич, М. О. Лозинский, А. Н. Лычиков [и др.]. – К., 2001. – 44 с.
- Лапач С. Н. Статистика в науке и бизнесе: Практическое руководство / С. Н. Лапач, А. В. Чубенко, П. Н. Бабич. – К. : Морион, 2002. – 640 с.
- Вплив похідних 6-заміщених 3R-2Н-[1,2,4]тріазино [2,3-с]хіназолін-2-онів (сполук МТ-279 та МТ-282) на центральну та церебральну гемодинаміку інтактних тварин та за умов моделювання гострого порушення мозкового кровотоку / Маринич Л. І., Степанюк Г. І., Пашинська О. С. [та ін.] // Фармакологія та лікарська токсикологія. – 2013. – № 2 (33). – С. 26–30.

6. Скринінг церебропротекторної дії серед нових похідних хіназолону-4 при експериментальній ішемії головного мозку / Г. І. Степанюк, О. А. Ходаківський, І. Ф. Беленічев [та ін.] // Вестн. неотложной и восстановительной медицины. – 2008. – № 1. – С. 115–117.
7. Альчук О. І. Актопротекторні властивості нових похідних 4-оксо(аміно) хіназоліну (експериментальне дослідження) : автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. мед. наук : спеціальність 14.03.05 / Альчук Олександра Іванівна; ДУ «Ін-т фармакології та токсикології АМН України». – К., 2011. – 20 с.
8. Фармакология спорта; под ред. С. А. Олейника, Л. М. Гуниной, Р. Д. Сейфулы. – К. : Олимпийская литература, 2010. – 638 с.
9. Лукьянова Л. Д. Гипоксия при патологиях. Молекулярные механизмы и принципы коррекции / Л. Д. Лукьянова // Перфторорганические соединения в биологии и медицине : сб. науч. тр. – СПб., 2001. – С. 56–59.
10. Фармакологическая коррекция утомления / Ю. Г. Бобков, В. М. Виноградов, В. Ф. Катков [и др.]. – М. : Медицина, 1984. – 207 с.
11. Гацура В. В. Методы первичного фармакологического исследования биологически активных веществ / В. В. Гацура. – М. : Медицина, 1974. – 142 с.

А. В. Саенко

Вплив натрієвої солі 3-(2-оксо-3-феніл-2Н-[1,2,4]тріазино[2,3-с]хіназолін-6-іл) пропанової кислоти на фізичну витривалість щурів за умов гіпоксичних станів

Обмежений арсенал актопротекторів практично одним бемітилом спонукає до пошуку нових активних речовин даного класу, придатних для створення на їхній основі лікарських засобів.

Мета дослідження – оцінити вплив сполуки МТ-279 порівняно з бемітилом на фізичну витривалість щурів за моделюванням гіпоксичних станів. Для дослідження взято натрієву сіль 3-(2-оксо-3-феніл-2Н-[1,2,4]тріазино[2,3-с]хіназолін-6-іл) пропанової кислоти (сполука МТ-279, 2,5 мг/кг, внутрішньоочеревинно) та бемітил (33,0 мг/кг, внутрішньоочеревинно). Дослідження проведено на 56 білих нелінійних щурах обох статей масою 170–220 г на двох моделях гіпоксії: циркуляторній гіпоксії головного мозку та гемічній гіпоксії. Циркуляторну гіпоксію моделювали шляхом перев'язки правої загальної сонної артерії до місця її біфуркації, гемічну – введенням тваринам натрію нітриту (20 мг/кг, підшкірно).

Встановлено, що курсове 15-денне введення щурам з циркуляторною ішемією головного мозку сполуки МТ-279, як і бемітилу, призводило до підвищення та більш швидкого відновлення працездатності тварин, про що свідчило зростання динамічної та статичної витривалості тварин. На наявність у МТ-279, як і бемітилу, протигіпоксичного ефекту вказувало також підвищення на їхньому тлі фізичної витривалості щурів за плавальним тестом на моделі гемічної гіпоксії.

Таким чином, у дослідженнях на щурах встановлено, що курсове введення натрієвої солі 3-(2-оксо-3-феніл-2Н-[1,2,4]тріазино[2,3-с]хіназолін-6-іл) пропанової кислоти (сполука МТ-279), як і бемітилу, на тлі циркуляторної гіпоксії головного мозку в щурів сприяє відновленню як динамічної, так і статичної витривалості тварин. Зростання фізичної працездатності тварин під дією досліджуваних речовин мало місце також при їхньому превентивному введенні щурам за умов гемічної гіпоксії. Отримані дані вказують на наявність протигіпоксичних властивостей, що ймовірно є одним із механізмів їхньої актопротекторної дії.

Ключові слова: актопротектори, гіпоксія, ішемія, похідні 1,2,4-тріазино-хіназоліну, бемітил

А. В. Саенко

Влияние натриевой соли 3-(2-оксо-3-фенил-2Н-[1,2,4]триазино[2,3-с]хиназолин-6-ил) пропановой кислоты на физическую выносливость крыс в условиях гипоксических состояний

Ограниченный арсенал актопротекторов практически одним бемитилом побуждает к поиску новых активных веществ данного класса, пригодных для создания на их основе лекарственных средств.

Цель исследования – оценить влияние соединения МТ-279 в сравнении с бемитилом на физическую выносливость крыс в условиях моделирования гипоксических состояний. Для исследования были взяты натриевая соль 3 (2-оксо-3-фенил-2Н-[1,2,4]триазин[2,3-с] хиназолин-6-ил) пропановой кислоты (соединение МТ-279, 2,5 мг/кг, внутрибрюшинно) и бемитил (33,0 мг/кг, внутрибрюшинно). Исследование проведено на 56 белых нелинейных крысах обоего пола массой 170-220 г, на двух моделях гипоксии: циркуляторной гипоксии головного мозга и гемической гипоксии. Циркуляторную гипоксию моделировали путем перевязки правой общей сонной артерии до места ее бифуркации, гемическую – введением животным натрия нитрита (20 мг/кг, подкожно).

Установлено, что курсовое 15-дневное введение крысам с циркуляторной ишемией головного мозга соединения МТ-279, как и бемитила, приводило к повышению и более быстрому восстановлению работоспособности животных, о чем свидетельствовал рост динамической и статической

выносливости животных. На наличие у МТ-279, как и бемитила, противогипоксического эффекта указывало также повышение на их фоне физической выносливости крыс, оцененной по плавательному тесту в условиях гемической гипоксии.

Таким образом, в исследованиях на крысах установлено, что курсовое введение натриевой соли 3 (2-оксо-3-фенил-2Н- [1,2,4]триазина[2,3-с] хиназолин-6-ил) пропановой кислоты (соединение МТ-279), как и бемитила, на фоне циркуляторной гипоксии головного мозга у крыс способствует восстановлению как динамической, так и статической выносливости животных. Улучшение физической работоспособности животных под действием исследуемых веществ имело место также при их превентивном введении крысам в условиях гемической гипоксии. Полученные данные указывают на наличие противогипоксических свойств, что вероятно является одним из механизмов их актопротекторного действия.

Ключевые слова: актопротекторы, гипоксия, ишемия, производные 1,2,4-триазино-хиназолина, бемитил

A. V. Saenko

Effect of sodium salt of 3-(2-oxo-3-phenyl-2h- [1,2,4] triazine [2,3-c] quinazolin-6-yl) propanoic acid on physical endurance of rats under hypoxic states

Lack of actoprotectors encourages the search for new active substances of this class, suitable for creation of new drugs with specified properties.

The aim of this study was to compare actoprotective properties of sodium salt 3-(2-oxo-3-phenyl-2H-[1,2,4] triazine [2,3-c] quinazolin-6-yl) propanoic acid (compound МТ-279, 2,5 mg/kg, i/p) and Bemityl (33,0 mg/kg, i/p).

The study was conducted on 56 white nonlinear rats of both sexes weighing 170–220 g under two models of hypoxia: circulatory hypoxia of the brain and hemic hypoxia. Circulatory hypoxia modeled by ligation of the right common carotid artery to the site of its bifurcation, hemic hypoxia was induced by i/p administration of sodium nitrite (20 mg / kg, i/p).

It was established that fifteen-days course of МТ-279 administration as well as Bemityl to rats with circulatory cerebral hypoxia led to increase and quicker restoration of the performance capacity that was proved by the growth of the animals' dynamic and static endurance. Anti-hypoxic effect of both МТ-279 and Bemityl was also proved by the increase of rat's physical working capacity (according to the swimming test data) after their preventive administration to animals under the conditions of hemic hypoxia.

Thus it was revealed that a course injections of sodium salt 3 (2-oxo-3-phenyl-2H-[1,2,4] triazine [2,3-c] quinazolin-6-yl) of propanoic acid (МТ-279, 2,5 mg/kg, i/p) to rats with circulatory cerebral hypoxia as well as known actoprotector Bemityl (33,0 mg/kg, i/p) contributed to restoration of both dynamic and static endurance of the animals.

The growth in the physical working capacity of the animals could be also observed in case of МТ-279 preventive administration to the rats under the conditions of hemic hypoxia. The obtained results prove availability of anti-hypoxic properties of the compounds that is probably one of the mechanisms of their actoprotective effect.

Key words: actoprotective action, hypoxia, ischemia, derivatives of 1,2,4-triazine-quinazoline, Bemityl

Надійшла: 04.09.2014 р.

Контактна особа: Саєнко Андрій Вікторович, асистент, кафедра фармакології, Вінницький національний медичний університет імені М. І. Пирогова, буд. 56, вул. Пирогова, м. Вінниця, 21021. Тел.: + 38 0 67 849 80 79. Електронна пошта: savpharm@gmail.com