

ПОРІВНЯЛЬНА ОЦІНКА ВПЛИВУ КАЛІЄВОЇ СОЛІ 2-ГЛІЦИНО-3-ХЛОР-1,4-НАФТОХІНОНУ ТА БЕМІТИЛУ НА ФІЗИЧНУ ВИТРИВАЛІСТЬ ЩУРІВ

Руда Н.В., Драчук О.П., Степанюк Г.І.

Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова

Резюме. В досліджах на щурах з моделлю гострого порушення мозкового кровотоку встановлено, що курсове внутрішньоочеревинне введення калієвої солі 2-гліцино-3-хлор-1,4-нафтохінону (сполука VI), подібно до еталонного актопротектору бемітилу, призводить до підвищення динамічної та статичної витривалості тварин. Зіставляючи використані дози речовин, слід відзначити, що сполука VI (7,4 мг/кг) в 4,5 рази переважає бемітил (34,0 мг/кг) за актопротекторною активністю на тлі циркуляторної гіпоксії.

Ключові слова: калієва сіль 2-гліцино-3-хлор-1,4-нафтохінону, бемітил, гіпоксія, фізична витривалість.

Вступ. Киснева недостатність - стан, що виникає при недостатньому забезпеченні тканин організму киснем або порушенні його утилізації в процесах біологічного окислення, - лежить в основі різноманітних патологічних процесів (ішемія, запалення, лихоманка, шок, ДВС-синдром тощо) [Зарубина И. В., Шабанов П. Д., 2004]. Відомо, що «рухова» гіпоксія супроводжує виконання фізичної роботи, що знижує фізичну працездатність та ускладнює професійну діяльність людини (льотчики, космонавти, аквалангісти, підводники, робітники шахт, військові та спортсмени вищих кваліфікацій) [Сейфулла Р. Д., 1998; Самойлов, 2002].

Для фармакологічної корекції зазначених ситуацій є можливим застосування препаратів групи актопротекторів. Оскільки їх арсенал обмежений практично одним бемітилом, ведеться цілеспрямований пошук речовин з актопротекторною дією, придатних для створення на їх основі нового вітчизняного препарату із вказаним ефектом.

Зглядаючись на вище вказане, нашу увагу привернули нові амінокислотовмісні похідні 1,4-нафтохінону (НХ), у яких в попередніх дослідженнях [Г.І. Степанюк та ін., 2009, Н.В. Руда, 2009] нами були виявлені виражені актопротекторні властивості. Найяскравіше посилювала фізичну витривалість щурів у звичайних та ускладнених (гіпо-, гіпертермія) умовах калієва сіль 2-гліцино-3-хлор-1,4-нафтохінону (сполука VI).

На наступному етапі експериментальних пошуків представляло інтерес дослідити вплив калієвої солі 2-гліцино-3-хлор-1,4-нафтохінону в порівнянні з еталонним актопротектором бемітилом на фізичну витривалість щурів в умовах, ускладнених циркуляторною гіпоксією, що і стало метою нашого дослідження.

Результати та їх обговорення. Експерименти проведено на 28 лабораторних щурах, у яких досліджували фізичну витривалість в умовах гострого порушення мозкового кровотоку (ГПМК) [Лук'янчук В.Д., 2002].

Тварини були розподілені на 4 групи по 7 особин у кожній: I - інтактні тварини; II – щурі з ГПМК без лікування (контрольна група); III та IV – тварини з ГПМК, яким протягом 15 діб в лікувальному режимі, внутрішньоочеревинно (в/о) окремо вводили сполуку VI (7,4 мг/кг) та бемітил (34,0 мг/кг), в дозах, що становили їх ED_{50} за плавальним тестом [Н.В. Руда, 2009]. Щурі контрольної групи отримували еквівалентний об'єм 0,9% розчину NaCl. ГПМК моделювали у наркотизованих (пропофол 60 мг/кг в/о) тварин шляхом одностороннього перев'язування правої загальної сонної артерії до її біфуркації [О.І. Альчук, 2011]. Оклюзію здійснювали при виході з наркозу тварин, коли вони перебували у стані поверхневої седатії. Фізичну витривалість тварин на тлі досліджуваних речовин оцінювали за плавальним тестом (динамічна витривалість) та визначенням статичної витривалості на горизонтальному стрижні, що обертається. У плавальній пробі визначали тривалість плавання щурів у воді при температурі 24-26 °С з додатковим навантаженням (10 % від маси тіла) до появи ознак повної втоми [Головенко М.Я., 2002]. При дослідженні статичної витривалості реєстрували час (с) утримання щурів на горизонтальному дерев'яному стрижні, що обертається (15 об/хв) [Гацура В. В., 1974]. Ефективність досліджуваних речовин оцінювали на 5-ту та 15-ту добу після ГПМК – терміни з найбільш виразними змінами в біоенергетичних показниках ішемізованого мозку [Беленічев І.Ф. та ін., 2006].

Цифрові дані обробляли методом варіаційної статистики з використанням t-критерію Ст'юдента, різницю між показниками вважали вірогідною при $p \leq 0,05$. Результати дослідження наведені в табл. 1 та 2.

Таблиця 1

Вплив курсового введення сполуки VI та бемітилу на тривалість плавальної проби щурів з циркуляторною гіпоксією мозку на 5 та 15-ту добу експерименту ($M \pm m$, $n=7$)

Умови досліджу	Доза, мг/кг	5-а доба		15-а доба	
		Тривалість плавання, с	Динаміка, відносно контролю, %	Тривалість плавання, с	Динаміка, відносно контролю, %
Інтактні тварини	-	236,4±19,2	-	236,6±18,9	-
Гіпоксія без корекції (контроль)	-	114,4±14,3 [#]	- 51,6 [†]	196,5±21,3	-16,9 [†]
Гіпоксія+ сполука VI	7,4	183,7±20,2*	+60,1 [*]	288,8±29,6*	+47,0 [*]
Гіпоксія+ бемітил	34,0	188,2±16,6*	+64,5 [*]	272,4±26,2*	+38,6 [*]

Примітки: * $p \leq 0,05$ відносно контролю; [†] $p \leq 0,05$ відносно інтактних тварин; [#] – динаміка відносно інтактних тварин. ^{*} – динаміка відносно контролю.

Вплив курсового введення сполуки VI та бемітилу на статичну витривалість щурів з циркуляторною гіпоксією (M±m, n=7)

Умови досліджу	Доза, мг/кг	5-а доба		15-а доба	
		Тривалість утримання на стрижні, с	Динаміка, %	Тривалість утримання на стрижні, с	Динаміка, %
Інтактні тварини	-	144,0±8,2	-	152,4±11,2	-
Гіпоксія без корекції (контроль)	-	74,9±4,4 [#]	-48,0 ⁱ	94,5±7,6 [#]	-38,0 ⁱ
Гіпоксія+ сполука VI	7,4	110,8±9,6*	+47,9 [*]	143,6±10,3*	+52,0 [*]
Гіпоксія+ бемітил	34,0	116,8±8,7*	+55,9 [*]	153,1±12,1*	+62,0 [*]

Примітки: * $p \leq 0,05$ відносно контролю; ⁱ $p \leq 0,05$ відносно інтактних тварин; [#] – динаміка відносно інтактних тварин; * – динаміка відносно контролю.

Проведене дослідження показало, що однобічна перев'язка загальної сонної артерії у нелікованих щурів призводила до зменшення їх фізичної працездатності, що в найбільшій мірі помітно було на 5-ту добу досліджу: тривалість плавальної проби в цей період вірогідно зменшувалась відносно інтактних тварин в середньому на 51,6 %. В подальшому спостерігалось деяке відновлення фізичної активності: на 15-ту добу експерименту час плавання нелікованих щурів зменшувався відносно інтактних лише на 16,9 % ($p > 0,05$). Отримані дані вказують на те, що критичним періодом ішемії мозку є 5-а доба експерименту, а надалі відбувається поступове відновлення мозкового кровообігу за рахунок розвитку компенсаторного колатерального кровотоку, що узгоджується з літературними даними [Беленічев І.Ф. та ін., 2006].

Курсове (15-денне) лікування піддослідних щурів з ішемією мозку сполукою VI, подібно до бемітилу, сприяло зростанню показника тривалості плавального тесту тварин вже на 5-ту добу експерименту: відповідно на 60,1 та 64,5 % відносно контролю ($p < 0,05$). Ця динаміка зберігалась і на 15-ту добу спостережень: сполука VI в такій же мірі, як і бемітил, подовжувала тривалість плавання тварин відповідно на 47 та 38,6 % ($p < 0,05$). Отже, похідне I,4-НХ за величиною збільшення динамічної працездатності щурів з ГПМК практично співставлялось з еталонним актопротектором.

Аналогічні закономірності впливу сполуки VI та референс-препарату на фізичну витривалість щурів з ішемією мозку спостерігались і при дослідженні статичної працездатності.

Із даних табл. 2 видно, що у нелікованих щурів з ГПМК показник статичної витривалості тварин знизився на 48 % ($p < 0,05$) відносно інтактної групи. Щоденне введення сполуки VI, як і бемітилу, сприяло вірогідному збільшенню цього показника: на 5-ту добу – на 48 та 56 %, на 15-ту – відповідно на 52 та 62 % відносно контролю. При цьому на 15-ту добу

експерименту статична витривалість тварин з ГПМК під дією досліджуваних сполук практично сягала рівня інтактних щурів.

Таким чином, отримані дані вказують на здатність калієвої солі 2-гліцино-3-хлор-1,4-нафтохінону (сполука VI), подібно до бемітилу, при курсовому введенні щурам підвищувати як динамічну, так і статичну їх витривалість на тлі циркуляторної гіпоксії.

Зіставляючи дози досліджуваних сполук, слід відмітити, що сполука VI в 4,5 рази переважає референс-препарат бемітил за актопротекторною активністю, що спонукає до подальшого вивчення її фармакологічних властивостей як потенційного актопротектора.

Висновки:

1. Курсове введення калієвої солі 2-гліцино-3-хлор-1,4-нафтохінону (7,4 мг/кг, в/о), подібно до бемітилу (34,0 мг/кг, в/о), призводить до підвищення динамічної та статичної витривалості щурів на тлі циркуляторної гіпоксії.

2. Калієва сіль 2-гліцино-3-хлор-1,4-нафтохінону (7,4 мг/кг, в/о) в 4,5 рази переважає бемітил (34,0 мг/кг, в/о) в актопротекторній активності на тлі ГПМК.

Калієва сіль 2-гліцино-3-хлор-1,4-нафтохінону представляє інтерес для подальшого поглибленого вивчення її актопротекторних та протигіпоксичних властивостей.

Література:

1. Альчук О. І. Актопротекторні властивості нових похідних 4-оксо(аміно)хіназоліну (експериментальне дослідження) : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.03.05 / Альчук Олександра Іванівна ; ДУ "Ін-т фармакології та токсикології АМН України". – К., 2011. – 20 с.

2. Гацура В. В. Методы первичного фармакологического исследования биологически активных веществ / В. В. Гацура. – М. : Медицина, 1974. – 142 с.

3. Головенко М.Я. Експериментальне вивчення ноотропної активності фармакологічних сполук: Методичні рекомендації ДФЦ МОЗУ / М.Я. Головенко. – К.: Авіцена, 2002. – С. 18.

4. Експериментальні моделі ішемії головного мозку у фармакологічних дослідженнях / І. Ф. Беленічев, С. В. Горбачова, Н. В. Бухтіярова [та ін.] // Ліки. – 2006. – № 3/4. – С. 11-19.

5. Зарубина И. В. Молекулярная фармакология антигипоксантов / И. В. Зарубина, П. Д. Шабанов. – СПб. : Издательство Н-Л, 2004. – 368 с.

6. Оцінка спроможності деяких амінокислотовмісних похідних 1,4-нафтохінону підвищувати фізичну витривалість організму при різних температурних режимах / [Г. І. Степанюк, Н. В. Руда, Н. Г. Марінцова, М. С. Курка, В. П. Новіков, О. С. Рябуха, В. В. Цимбалюк] // Biomedical and Biosocial Anthropology. – 2009. – № 13. – С. 166-169.

7. Пошук і експериментальне вивчення потенційних протигіпоксичних засобів : метод. рек. / В. Д. Лук'янчук, Л. В. Савченкова, О. Д. Немятих, В. М. Радіонов. – К., 2002. – 28 с.

8. Руда Н. В. Актопротекторна активність в ряду нових амінокислотовмісних похідних 1,4-нафтохінону / Н. В. Руда // Вісник

9. Сейфулла Р. Д. Фармакологическая коррекция факторов, лимитирующих работоспособность человека / Р. Д. Сейфулла // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 1998. – Т. 61, № 1. – С. 3-12.

10. Фармакологическая коррекция физической работоспособности ; под ред. Н. Н. Самойлова. – М. : Зеркало, 2002. – 120 с.

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА ВЛИЯНИЯ КАЛИЕВОЙ СОЛИ И БЕМИТИЛА НА ФИЗИЧЕСКУЮ ВЫНОСЛИВОСТЬ КРЫС

Рудая Н.В., Драчук О.П., Степаниук Г.И.

Резюме. В опытах на крысах с моделью острого нарушения мозгового кровотока установлено, что курсовое внутрибрюшинное введение калиевой соли 2-глицино-3-хлор-1,4-нафтохинона (соединение VI), подобно эталонному актопротектору бемитилу, приводит к повышению динамической и статической выносливости животных. Сопоставляя использованные дозы веществ, следует отметить, что соединение VI (7,4 мг/кг) в 4,5 раза преобладает над бемитилом (34,0 мг/кг) по актопротекторной активности на фоне циркуляторной гипоксии.

Ключевые слова: калиевая соль 2-глицино-3-хлор-1,4-нафтохинона, бемитил, гипоксия, физическая выносливость.

COMPARATIVE RESEARCH OF POTASSIUM SALT AND BEMITHYL INFLUENCE ON PHYSICAL ENDURANCE OF RATS

N.Ruda, O.Drachuk, G.Stepanyuk

Summary. In experiments on rats with acute disorders of cerebral circulation it was researched that course intraperitoneal introduction of potassium salt of 2-glycine-3-chlor-1,4-naphthoquinone (compound VI), similar to reference actoprotector bemithyl, results in the increase of dynamic and static endurance of animals. The comparison of used doses of substances demonstrates that compound VI (7,4 mg/kg) is 4,5 times more active than bemithyl (34,0 mg/kg) in actoprotective effect in circulator hypoxia conditions.

Keywords: potassium salt of 2-glycine-3-chlor-1,4-naphthoquinone, bemithyl, hypoxia, physical endurance.