

ВІЙСЬКОВА ФАРМАЦІЯ

УДК 615.31.099:547.79]:612.646]-092.9

ДОСЛІДЖЕННЯ ЕМБРІОТОКСИЧНОГО ВПЛИВУ МОРФОЛІНІЙ 2-[5-(ПІРИДИЛ-4-ІЛ)-1,2,4-ТРИАЗОЛ-3-ІЛТІО]АЦЕТАТУ НА БІЛИХ ЩУРІВ У ПОСТНАТАЛЬНОМУ ПЕРІОДІ

І.В. Бушуєва, Є.Г. Книш, О.І. Панасенко, В.К. Сирцов

Запорізький державний медичний університет

Резюме. Розробка нових малотоксичних та високоефективних вітчизняних лікарських засобів для потреб ветеринарної практики є одним з актуальних питань сучасної фармації. Інтерес у даному питанні викликають похідні 1, 2, 4- триазол-3-тіону, а саме - морфоліній 2-[5-(піридин-4-іл)-1,2,4-триазол-3-ілтїо]ацетат, який є субстанцією з високою біологічною активністю. Метою роботи стало проведення експериментальних досліджень ембріотоксичної дії даної речовини у постнатальному періоді білих щурів.

Ключові слова: морфоліній 2-[5-(піридин-4-іл)-1,2,4-триазол-3-ілтїо]ацетат, ембріотоксичний вплив, постнатальний період.

Вступ. Розробка нових малотоксичних та високоефективних вітчизняних лікарських засобів для потреб ветеринарної практики є одним з актуальних питань сучасної фармації. Інтерес у даному питанні викликають похідні 1, 2, 4- триазол-3-тіону, а саме - морфоліній 2-[5-(піридин-4-іл)-1,2,4-триазол-3-ілтїо]ацетат, який є субстанцією з високою біологічною активністю. Метою роботи стало проведення експериментальних досліджень ембріотоксичної дії даної речовини у постнатальному періоді білих щурів.

Матеріали і методи дослідження. Об'єктом дослідження є морфоліній 2-[5-(піридин-4-іл)-1,2,4-триазол-3-ілтїо]ацетат. З метою вивчення ембріотоксичності вказаної сполуки на поведінку білих щурів (120 самців і самок) при парентеральному та ентеральному введенні морфоліній 2-[5-(піридин-4-іл)-1,2,4-триазол-3-ілтїо]ацетату в дозах 10 мг/кг і 50 мг/кг застосовували наступні методики дослідження: загальне спостереження над фізичним розвитком потомства піддослідних і контрольних щурів в період вигодовування; вимір швидкості дозрівання сенсорно-рухових рефлексів в період вигодовування; маятниковий рефлекс; метод «відкрите поле»; визначення м'язової сили; дослідження емоційно-рухової поведінки і здібності до точної координації рухів; утримання на циліндрі; спонтанна рухова активність; вивчення навчаємості. Для вивчення морфологічного дослідження застосовували методи: активне уникнення з негативним підкріпленням; навчання в лабіринті з позитивним підкріпленням.

Результати та їх обговорення. Аналіз результатів загального спостереження над фізичним розвитком потомства піддослідних і контрольних щурів в період вигодовування представлені у табл. 1.

Таблиця 1

Фізичний розвиток щурят в період вигодовування

Вид дослідження	К-ть пометів	Поява ознаки в окремі дні (індекс)					
		Розплющення очей		Опускання семенників		Відкриття піхви	
		16 день	17 день	24 день	26 день	29 день	31 день
Парентеральне введення морфоліній 2-[5-(піридил-4-іл)-1,2,4-тріазол-3-ілтіо]ацетату							
Контроль	20	0,35±0,04	1,0	0,21±0,04	1,0	0,34±0,05	1,0
Дослід	20	0,37±0,05	1,0	0,22±0,05	1,0	0,40±0,05	1,0
P		>0,05		>0,05		>0,05	
Ентеральне введення морфоліній 2-[5-(піридил-4-іл)-1,2,4-тріазол-3-ілтіо]ацетату							
Контроль	20	0,38±0,04	1,0	0,27±0,05	1,0	0,40±0,04	1,0
Дослід	20	0,34±0,06	1,0	0,26±0,05	1,0	0,33±0,09	1,0
P		>0,05		>0,05		>0,05	

При вивченні швидкості дозрівання сенсорно-рухових рефлексів в період вигодовування (на 3 день життя) щурят поміщали на спину на плоскій поверхні, відпускали і за допомогою секундоміра вимірювали час, необхідний для повернення. Негативний геотаксис досліджували на 7 день життя. При цьому щурят поміщали головою вниз на похилу площину під кутом 25° до горизонталі. Вимірювали час (секунди), протягом якого тварини оберталися головою вгору. Маятниковий рефлекс вивчали на 8 день від народження. Протягом 1 хвилини спостерігали зміни напрямку голови і тулуба за рахунок переміщення передніх лап при нерухомих задніх лапах. Підраховували число поворотів і число реверсів. Результати представлені в табл. 2.

Таблиця 2

Дозрівання сенсорно-рухових рефлексів в період вигодовування

Вид дослідження	К-ть пометів	Реакція перевертання	Негативний геотаксис		Маятниковий рефлекс	
			% виконання	Час (сек)	Повороти	Реверсії
Парентеральне введення морфоліній 2-[5-(піридил-4-іл)-1,2,4-тріазол-3-ілтіо]ацетату						
Контроль	20	10,4±1,0	91	15,1±1,0	13,1±6,8	6,2±2,0
Дослід	20	9,6±1,1	84	16,0±1,3	14,8±5,7	6,4±2,2
P		>0,05		>0,05	>0,05	>0,05
Ентеральне введення морфоліній 2-[5-(піридил-4-іл)-1,2,4-тріазол-3-ілтіо]ацетату						
Контроль	20	10,1±0,7	98	9,6±0,8	15,4±5,6	6,1±1,9
Дослід	20	10,9±1,0	96	10,0±0,9	18,0±6,5	7,1±2,8
P		>0,05		>0,05	>0,05	>0,05

При застосовуванні методу «відкрите поле» на 8 день щурят поміщали на майданчик 30x30 см, розкреслений на 36 квадратів і реєстрували їх здібність

до піднімання голови, заповзання (9 день), спирання на задні лапи (14 день).
Результати досліджень відображені в табл.3.

Таблиця 3

**Дослідження характеру рухів щурят на відкритому полі в період
вигодовування**

Вид дослідження	К-ть пометів	Піднімання голови (індекс) 8 день	Повзання (індекс) 9 день	Опора на задні кінцівки (індекс) 14 день
Парентеральне введення морфоліній 2-[5-(піридил-4-іл)-1,2,4-тріазол-3-ілтіо]ацетату				
Контроль	20	0,76±0,20	0,90±0,10	0,93±0,12
Дослід	20	0,80±0,10	0,98±0,12	0,99±0,04
Р		>0,05	>0,05	>0,05
Ентеральне введення морфоліній 2-[5-(піридил-4-іл)-1,2,4-тріазол-3-ілтіо]ацетату				
Контроль	20	0,82±0,10	0,96±0,8	0,92±0,5
Дослід	20	0,86±0,12	0,99±0,12	0,98±0,02
Р		>0,05	>0,05	>0,05

На 19 день вивчали рухову активність, включаючи різні елементарні поведінкові акти (табл.4).

Таблиця 4

**Дослідження поведінки щурят на відкритому полі в період
вигодовування на 19 день**

Вид дослідження	К-ть пометів	Час виходу з центру, сек	К-ть пересічних квадратів	К-ть стійок	К-ть умивань	К-ть дефекацій і уринацій
Парентеральне введення морфоліній 2-[5-(піридил-4-іл)-1,2,4-тріазол-3-ілтіо]ацетату						
Контроль	20	2,1±0,2	60,1±5,0	7,2±0,3	1,7±0,1	1,4±0,1
Дослід	20	2,1±0,2	63,4±4,9	7,4±0,6	1,8±0,1	1,4±0,1
Р		>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05
Ентеральне введення морфоліній 2-[5-(піридил-4-іл)-1,2,4-тріазол-3-ілтіо]ацетату						
Контроль	20	2,2±0,3	6,9±0,2	2,5±0,1	0,5±0,1	1,7±0,1
Дослід	20	2,2±0,4	6,7±0,3	1,9±0,1	0,5±0,1	1,7±0,1
Р		>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05

Емоційно-рухову поведінку і здібності до точної координації рухів вивчали за допомогою спостережень утримання на циліндрі та спонтанної рухової активності (число імпульсів, що генеруються установкою за час дослідження). При проведенні дослідження утримання на циліндрі, що обертається (25-26 дні народження) щурят поміщали на апарат при швидкості 8 оборотів на хвилину. За допомогою секундоміра реєстрували час утримання

від падіння з циліндру. Позитивним вважали час, що перевищував 30 секунд. Визначали середній час і індекс виконання проби. Результати даного дослідження представлені в табл. 5.

Таблиця 5

Дослідження рухової поведінки і здібності до точної координації рухів в період і після закінчення вигодовування

Вид дослідження	К-ть пометів	Утримання на циліндрі, що обертається		Спонтанна рухова активність
		Тривалість (сек)	Індекс	
Парентеральне введення морфоліній 2-[5-(піридил-4-іл)-1,2,4-тріазол-3-ілтіо]ацетату				
Контроль	20	40,1±3,1	0,50±0,03	117±25
Дослід	20	37,8±3,0	0,52±0,07	123±29
Р		>0,05	>0,05	>0,05
Ентеральне введення морфоліній 2-[5-(піридил-4-іл)-1,2,4-тріазол-3-ілтіо]ацетату				
Контроль	20	40,1±2,8	0,55±0,05	128±24
Дослід	20	40,1±2,7	0,60±0,04	127±22
Р		>0,05	>0,05	>0,05

Дослідження з вивчення навчаємості проводили після досягнення тваринами двомісячного віку. Вивчення активного уникнення і навчання в лабіринті з позитивним (харчовим) підкріпленням було проведено на 59 і 61 щурах відповідно, які представляли всі групи піддослідних тварин і включали рівне число самиць і самок. Через 20 діб після придбання навиків, проводили однократне дослідження з метою вивчення пам'яті. Результати наведені в таблицях 6-9.

Таблиця 6

Дослідження здатності навчання за допомогою активного уникнення з негативним підкріпленням в човниковій камері

Вид дослідження	Число тварин	Відсоток правильних умовних реакцій від загального числа проб					
		2 день	3 день	4 день	5 день	6 день	через 20 днів
Парентеральне введення морфоліній 2-[5-(піридил-4-іл)-1,2,4-тріазол-3-ілтіо]ацетату							
Контроль	20	8±3	20±7	35±7	50±8	58±9	53±5
Дослід	20	3±1	18±5	38±8	45±9	56±7	50±7
P>0,05							
Ентеральне введення морфоліній 2-[5-(піридил-4-іл)-1,2,4-тріазол-3-ілтіо]ацетату							
Контроль	20	5±2	10±4	29±6	41±7	52±8	49±8
Дослід	20	3±2	16±3	28±5	44±7	58±6	57±6
P>0,05							

Таблиця 7

Дослідження здатності навчання та запам'ятовування за допомогою активного уникнення з негативним підкріпленням в човниковій камері

Вид дослідження	Число тварин	Відсоток тварин, які досягнули критерію здатності навчання					
		1 день	2 день	3 день	4 день	5 день	6 день
Парентеральне введення морфоліній 2-[5-(піридил-4-іл)-1,2,4-тріазол-3-ілтіо]ацетату							
Контроль	20	0	0	6	20	52	70
Дослід	20	0	0	8	20	55	80
P>0,05							
Ентеральне введення морфоліній 2-[5-(піридил-4-іл)-1,2,4-тріазол-3-ілтіо]ацетату							
Контроль	20	0	0	22	50	68	76
Дослід	20	0	0	15	42	66	80
P>0,05							

Таблиця 8

Дослідження здатності навчання за допомогою позитивного (харчового) підкріплення в лабіринті

Вид дослідження	Число тварин	Відсоток тварин, які досягнули критерію здатності навчання							
		1 день	2 день	3 день	4 день	5 день	6 день	7 день	8 день
Парентеральне введення морфоліній 2-[5-(піридил-4-іл)-1,2,4-тріазол-3-ілтіо]ацетату									
Контроль	20	0	8	22	59	96	100	100	100
Дослід	20	0	0	20	62	96	100	100	100
P>0,05									
Ентеральне введення морфоліній 2-[5-(піридил-4-іл)-1,2,4-тріазол-3-ілтіо]ацетату									
Контроль	20	0	16	30	38	68	88	100	100
Дослід	20	0	0	8	20	96	100	100	100
P>0,05									

Дослідження здатності навчання за допомогою позитивного (харчового) підкріплення в лабіринті за іншими критеріями

Вид Дослідження	Число тварин	Загальне число різних елементарних актів поведінки до досягнення критерію				Маса тіла тварин, г		
		стійки	умивання	виходили з лабіринту	помилки	до обмеження раціону	на початку дослідів	при досягненні критерію навчання
Парентеральне введення морфоліній 2-[5-(піридил-4-іл)-1,2,4-тріазол-3-ілтіо]ацетату								
Контроль	20	88,0±8,2	16,0±1,9	8,0±1,1	4,6±0,4	110,0±6,2	109,4±3,2	107,4±3,1
Дослід	20	96,1±7,5	12,0±1,7	7,9±1,0	5,4±0,5	111,2±5,8	108,5±4,1	108,2±6,2
P>0,05								
Ентеральне введення морфоліній 2-[5-(піридил-4-іл)-1,2,4-тріазол-3-ілтіо]ацетату								
Контроль	20	120,3±19,0	16,8±2,2	12,0±2,2	11,9±1,5	130,1±6,5	117,1±4,9	112,8±6,3
Дослід	20	112,7±8,7	17,2±2,7	12,0±2,4	6,0±1,1	125,4±4,0	111,2±4,7	112,9±5,9
P>0,05								

Результати всіх дослідів були оброблені за допомогою методів математичної статистики. Для кожної величини визначали середню арифметичну і стандартну помилку. Оскільки багато розподілів вірогідності отриманих величин відрізнялися від нормального, для оцінки достовірності відмінності між ними був використаний критерій Ван-дер-Вардена.

Математична обробка отриманих даних показала, що ні по одному з отриманих показників не спостерігається статистично значимих відмінностей між результатами контрольних і дослідних серій [1,2,3,4].

Висновки

1. Фізичний розвиток і показники дозрівання нервової діяльності потомства білих щурів, що отримували під час вагітності морфоліній 2-[5-(піридил-4-іл)-1,2,4-тріазол-3-ілтіо]ацетату в дозах 10 мг/кг і 50 мг/кг, істотно не відрізнялися від потомства контрольних тварин.

2. Істотних відмінностей при дослідженні навчальності і пам'яті щурів виявлено не було.

3. Морфоліній 2-[5-(піридил-4-іл)-1,2,4-тріазол-3-ілтіо]ацетату в ефективній дозі ембріотоксичним ефектом не володіє.

Література

1. Котин А.И. Изменение обучаемости и некоторых других форм поведения у потомства белых крыс после воздействия синтетическими аналогами анальгетических нейропептидов в период антенатального нейrogenеза/А.И. Котин, Н.А. Чеботарь//Общие мзакономерности и контролирующие механизмы раннего эмбриогенеза млекопитающих в норме и патологии. Л.- 1990.-С. 95-107.

2. Котин А.И. Выявление эмбриотоксического действия лекарств по изменениям поведения и развития потомства крыс в постнатальный период/ А.И. Котин// Общие мзакономерности и контролирующие механизмы раннего эмбриогенеза млекопитающих в норме и патологии. Л.- 1985.-С145-154.

3. Патент України на винахід № 20388 Морфоліній 3-(4-піридил-4-іл)-1,2,4-тріазол-5-тіоацетат, що виявляє антигіпоксичну, церебропротекторну та кардіопротекторну активність/ Панасенко О.І., Книш Є.Г. та ін., що стосується заявки 97052457. МПК 2009 С07D 413|02 А 61Р 39|06/

4. Патент України на винахід №87184 Похідні 1,2,4-тріазол-3-ілтіо-ацетатної кислоти, що виявляють антиоксидантну, гепатопротекторну та імуностимулюючу активність /Книш Є.Г., Парченко В.В., Панасенко О.І., Каплаушенко О.Г., Маковик Ю.В., Куліш С.М., Гоцуля А.С., Іздепський В.Й., Киричко Б.П., Мисик О.Г.; заявник і патентовласник Панасенко О.І.; заявл. 02.08.2007; опубл. 25.06.2009. Бюл.№12.

Резюме. *Разработка новых малотоксичных и высокоэффективных отечественных лекарственных средств для нужд ветеринарной практики является одним из актуальных вопросов современной фармации. Интерес в данном вопросе вызывают производные 1,2,4-триазол-3-тион, а именно - морфолиний 2-[5-(пиридин-4-ил)-1,2,4-триазол-3-илтио]ацетат, который является субстанцией с высокой биологической активностью. Целью работы стало проведение экспериментальных исследований эмбриотоксического действия данного вещества в постнатальном периоде белых крыс.*

Ключевые слова: *морфолиний 2-[5-(пиридин-4-ил)-1,2,4-триазол-3-илтио]ацетат, эмбриотоксическое влияние, постнатальный период.*

Summary. *Development of new low-emission and high domestic medicines for veterinary practice needs is one of the urgent problems of modern pharmacy. Interest in this matter causes the derivatives of 1,2,4-triazole-3-thione, namely - morpholinium 2-[5-(pyridin-4-yl)-1,2,4-triazol-3-ylthio]acetate which a*

substance with high biological activity. The aim of the work was to conduct experimental research embryotoxic action of the substance in the postnatal period albino rats.

Key words: *morpholinium 2-[5-(pyridin-4-yl)-1,2,4-triazol-3-ylthio]acetate, embryotoxic effect, postnatal.*

УДК 615.276:547.914

АНАЛІЗ ДОСТУПНИХ ФІТОПРЕПАРАТІВ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ ІНФІКОВАНИХ РАН ТА ДЕРМАТИТІВ

О.Ф. Кучмістова, В.О. Кучмістов, В.В. Шматенко,

В.В. Нарожнов, К.І. Лур'є

Українська військово-медична академія

Резюме. *Узагальнені дані стосовно сучасного погляду на особливості фітолікування раневих процесів, полегшення дерматологічних проблем. Авторами узагальнені сучасні дані стосовно застосування в науковій і народній медицині соків 53 лікарських рослин протизапальної, ранозагоювальної та антисептичної дії, що є представниками 33 ботанічних родин. Проаналізована структура повторюваності рослин вказаної дії в роботах провідних фахівців. Наведені дані обумовлюють фітолікуванню статус важливої оздоровчої ланки сучасної медицини.*

Ключові слова: *лікарські рослини, соки, інфіковані рани, дерматити.*

Вступ. Лікування бактеріальних інфекцій шкіри, інфікованих ран різноманітного походження відносяться до актуальних проблем медицини. В останні роки несприятливі зміни імунобіологічної реактивності макроорганізму під впливом ушкоджуючих факторів загально технічного прогресу (забруднення навколишнього середовища, «хімізація» укладу життя, іонізуючого випромінювання тощо) зумовлюють збільшення кількості хворих з гнійними ускладненнями, а також погіршення результатів їх лікування: почастішали різноманітні токсико-алергійні реакції, випадки несприятливих наслідків, а також збільшилися строки лікування. Зокрема, тривалий період загоєння пояснюється значною кількістю факторів пошкодження (судин тканин, регіональні порушення кровообігу) та високою частотою інфекційних уражень м'яких тканин. Можливість ліквідації раневої інфекції та створення належних умов для загоєння ран часто обмежена. Це спонукає до проведення пошуку нетрадиційних лікарських засобів для місцевого застосування з високими терапевтичними характеристиками та достатньою антибактеріальною активністю.

Мета роботи. Провести огляд літератури, що дозволить узагальнити напрацьований авторами за багато років матеріал у певній галузі, акцентувати увагу лікарів на відродженні напівзабутого раціонального соколікування та його перспективності.