

УДК 612.273.2:547.856.1:546.33

О. Ю. Тозюк, Г. І. СТЕПАНЮК

Вінницький національний медичний університет ім. М. І. Пирогова

ПОРІВНЯЛЬНА ОЦІНКА АНТИГІПОКСИЧНОЇ ДІЇ НАТРІЮ 2-(ТЕТРАЗОЛО[1,5-с]ХІНАЗОЛІН-5-ІЛТІО) АЦЕТАТУ ТА БЕМІТИЛУ

У досліджах на щурах встановлено, що превентивне одноразове внутрішньоочеревинне введення тваринам натрію 2-(тетразоло[1,5-с]хіназолін-5-ілтїо)ацетату (сполука KB-28) у дозі 1,7 мг/кг, як і бемітилу (32 мг/кг) проявляє антигіпоксичну дію. На це вказує вірогідне зниження відповідно у 2 та 3 рази показника летальності тварин з гострим порушенням мозкового кровообігу у критичний період експерименту (8 год), а також подовження тривалості життя щурів (відповідно на 21,5 % та 15,0 %) в умовах гострої гіпоксії замкненого простору. За величиною антигіпоксичного ефекту у першому випадку сполука KB-28 співставляється з бемітилом, у другому – вірогідно переважає його.

Ключові слова: антигіпоксична дія; актопротекторна активність; гіпоксія

ВСТУП

Гіпоксія в організмі людини виникає не лише при патологічних процесах (захворювання серцево-судинної, дихальної, гормональної систем, травми та ін.), але й у фізіологічних умовах [2, 4, 12]. Так, відомо, що гіпоксичний процес неодмінно супроводжує будь-які види фізичного навантаження і є одним з головних лімітуючих факторів фізичної витривалості [1, 3, 4]. Незалежно від причини виникнення кисневої недостатності організм реагує на неї відносно стандартними порушеннями: блокуванням клітинного дихання за рахунок дезорганізації мультиферментної системи, наростанням внутрішньоклітинного ацидозу та активації процесів вільнорадикального окиснення [2, 3, 11]. Вказані метаболічні порушення на тлі гіпоксії викликають зниження енергозабезпечення та незворотні зміни в організмі, що може призвести до загибелі клітин. Для попередження та усунення наслідків кисневої недостатності використовують препарати з групи антигіпоксантів. Проте їх дія в достатній мірі проявляється не при всіх видах гіпоксії, а за необхідності збереження високого рівня працездатності в умовах кисневої недостатності більшість з них малоефективна [4, 6]. З огляду на це для корекції гіпоксії при фізичних навантаженнях перспективними є препарати з групи актопротекторів. Однак їх арсенал обмежений практично одним бемітилом [6]. Відомо, що здатність бемітилу підвищувати фізичну працездатність напряму пов'язана з наявною у нього антигіпоксичною дією [10]. Саме це обумовило необхідність дослідження антигіпоксичної активності натрію 2-(тетразоло[1,5-с]хіназолін-5-ілтїо)ацетату

(сполука KB-28) як одного з можливих механізмів його актопротекторного ефекту, виявленого нами у попередніх дослідженнях [7, 8].

Метою дослідження було виявити наявність та охарактеризувати ступінь антигіпоксичної дії як можливого механізму актопротекторного ефекту натрію 2-(тетразоло[1,5-с]хіназолін-5-ілтїо)ацетату (сполука KB-28) у порівнянні з бемітилом в умовах різних моделей гіпоксії.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Дослідження було проведене на 60 білих щурах-самцях масою 160-170 г, яких утримували на стандартному харчовому раціоні при вільному доступі до води та їжі за природної зміни дня і ночі. Всі експерименти проводили з дотриманням принципів «Європейської конвенції про захист хребетних тварин, які використовуються для експериментальних або інших наукових цілей» (Страсбург, 1986). Дослідження проводили на двох моделях гіпоксії: циркуляторної та гострої гіпоксії замкненого простору (ГГЗП). Подібний підхід обґрунтовано тим, що антигіпоксичні властивості хімічних речовин можуть бути виражені на одних моделях і відсутні на інших [5]. В обох серіях досліджень щури були розподілені на 3 групи по 10 особин у кожній: I – гіпоксія без корекції (контроль); II і III – щури з модельною патологією, яким вводили відповідно KB-28 у дозі 1,7 мг/кг та препарат порівняння бемітил (32 мг/кг). Досліджувані речовини вводили одноразово внутрішньоочеревинно (в/ч) за 1 год до моделювання патологічного стану у дозах, що відповідали їх ED_{50} за плавальним тестом [8]. Сполуку KB-28 та бемітил розчиняли в ізотонічному розчині натрію хлориду, тварини

Таблиця 1

ВПЛИВ СПОЛУКИ КВ-28 ТА БЕМІТИЛУ НА ДИНАМІКУ ЛЕТАЛЬНОСТІ ЩУРІВ В УМОВАХ ГПМК (n=10)

| Умови досліджу | Летальність (%) через | | | | | | | | |
|-----------------------------|-----------------------|-------|-------|-------|--------|--------|--------|--------|--------|
| | 1 год | 2 год | 4 год | 8 год | 12 год | 24 год | 48 год | 72 год | 96 год |
| ГПМК + NaCl 0,9% (контроль) | 10 | 20 | 40 | 60 | 70 | 80 | 80 | 80 | 90 |
| ГПМК + КВ-28 | 0 | 10 | 10* | 30* | 40* | 50* | 60 | 70 | 70 |
| ГПМК + бемітил | 0 | 0 | 10* | 20* | 30* | 50* | 60 | 60 | 70 |

Примітка: тут і в табл. 2 * – $p \leq 0,05$ відносно контрольної групи; # – $p \leq 0,05$ відносно бемітилу.

Таблиця 2

ВПЛИВ СПОЛУКИ КВ-28 ТА БЕМІТИЛУ НА ПЕРЕБІГ ГГЗП У ЩУРІВ ($M \pm m$, n=10)

| Умови досліджу | Тривалість життя, хв | Динаміка відносно контролю, % |
|-----------------------------|----------------------|-------------------------------|
| ГГЗП + NaCl 0,9% (контроль) | 30,53 \pm 0,19 | - |
| ГГЗП + КВ-28 | 37,09 \pm 0,31*# | +21,5 |
| ГГЗП + бемітил | 35,12 \pm 0,25* | +15,0 |

контрольної групи отримували еквівалентну кількість розчинника. Гостре порушення мозкового кровообігу (ГПМК) відтворювали шляхом білатеральної оклюзії загальних сонних артерій до їх біфуркації. Накладання лігатур проводили в умовах пропофолового наркозу (60 мг/кг в/ч). Оклюзію здійснювали при виході тварин з наркозу, коли вони перебували у стані поверхневої седатії. ГГЗП моделювали шляхом розміщення щурів в ізольовані герметичні ємності об'ємом 0,001 м³. Спостереження тривало до моменту загибелі тварин. Обробку цифрових даних проводили методом варіаційної статистики з визначенням t-критерію Стьюдента, вірогідними вважали зміни показників при $p \leq 0,05$. Отримані дані представлені у табл. 1 та 2.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

У ході проведеного дослідження встановлено, що у контрольних щурів циркуляторна гіпоксія, викликана двобічною оклюзією загальних сонних артерій, супроводжувалася прогресуючим збільшенням показника летальності. При цьому більша половина з них (табл. 1) загинула через 8 год після моделювання патологічного стану, що можна вважати критичним періодом експерименту. У подальшому показник летальності зростав і через 96 год становив 90 %.

Превентивне одноразове введення шурам з ГПМК натрію 2-(тетразолол[1,5-с]хіназолін-5-ілтіо)ацетату (1,7 мг/кг в/ч), як і бемітилу (32 мг/кг в/ч) сприяло вірогідному зниженню показника летальності тварин у критичний період експерименту відносно контролю. У даний проміжок дослідження у групах щурів, яким вводили роздільно сполуку КВ-28 та бемітил загинуло відповідно 30 % та 20 % тварин. Захисна дія сполуки КВ-28, як і еталонного актопротектора, при моделюванні циркуляторної гіпоксії тривала понад 96 год. При цьому протягом усього експерименту сполука КВ-28 за спроможністю знижувати показник летальності щурів з ГПМК співставлялася з бе-

мітилом. Результати першої серії експерименту свідчать про наявність у досліджуваної речовини, як і у референс-препарату, антигіпоксичного ефекту в заданих умовах експерименту.

Наявність антигіпоксичного ефекту у сполуки КВ-28 в умовах ГПМК знайшла підтвердження у 2 серії експерименту – на моделі нормобаричної гіпоксії з гіперкапнією (табл. 2).

Встановлено, що середня тривалість життя щурів в умовах ГГЗП у контрольній групі становила 30,53 хв. Одноразове в/ч введення сполуки КВ-28 та препарату порівняння супроводжувалося вірогідним подовженням тривалості життя щурів відносно контролю відповідно на 21,5 % та 15,0 %. При цьому за величиною антигіпоксичного ефекту натрію 2-(тетразолол[1,5-с]хіназолін-5-ілтіо)ацетату вірогідно переважав бемітил в 1,4 рази.

Характеризуючи результати проведених досліджень, можна зазначити, що натрію 2-(тетразолол[1,5-с]хіназолін-5-ілтіо)ацетату (1,7 мг/кг), як і бемітилу (32 мг/кг) притаманна антигіпоксична дія. Це, перш за все, проявлялося зменшенням показника летальності щурів з моделлю циркуляторної гіпоксії мозку у критичний період експерименту, а також збільшенням тривалості життя тварин в умовах ГГЗП. За величиною антигіпоксичного ефекту сполука КВ-28 у першому випадку співставлялася з бемітилом, у другому – вірогідно переважала його. Вказана дія сполуки КВ-28 подібно до бемітилу може бути одним з механізмів її актопротекторної активності, оскільки при значних фізичних навантаженнях, у першу чергу, страждають життєвоважливі органи мозок та серце [9]. Достатньо виразна захисна дія на ішемізований мозок сполуки КВ-28 в умовах ГПМК може бути ознакою наявності у неї, як і у бемітилу церебропротекторного ефекту [10].

ВИСНОВКИ

Одноразове превентивне в/ч введення шурам з ГПМК (двобічна оклюзія загальних сонних артерій)

натрію 2-(тетразоло[1,5-с]хіназолін-5-ілтію)ацетату (сполука KB-28) у дозі 1,7 мг/кг, як і бемітилу (32 мг/кг) сприяє вірогідному зниженню показника летальності тварин у критичний період експерименту (8 год) відповідно у 2 та 3 рази порівняно з тваринами контрольної групи.

Профілактичне одноразове введення щуром сполуки KB-28, як і бемітилу в умовах ГГЗП сприяє вірогідному подовженню тривалості життя тварин відповідно на 21,5 % та 15,0 % відносно контролю.

За рівнем антигіпоксичної дії у заданих умовах експерименту натрію 2-(тетразоло[1,5-с]хіназолін-5-ілтію)ацетат (1,7 мг/кг) зіставляється з бемітилом (32 мг/кг) при моделюванні ГПМК, достовірно переважаючи його при ГГЗП.

ПЕРЕЛІК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ ІНФОРМАЦІЇ

1. Гунина Л. М. Влияние янтарной кислоты и ее производных на физическую работоспособность спортсменов / Л. М. Гунина // Доп. НАН України. – 2013. – № 3. – С. 180-184.
2. Колесник Ю. М. Биохимические механизмы регуляции продукции энергии в условиях экспериментальной острой церебральной ишемии / [Ю. М. Колесник, И. С. Чекман, И. Ф. Беленичев и др.] // Доп. НАН України. – 2011. – № 9. – С. 165-170.
3. Кулиненко О. С. Фармакологическая помощь спортсмену: коррекция факторов, лимитирующих спортивный результат / О. С. Кулиненко. – М.: Сов. спорт, 2006. – 240 с.
4. Курбанов А. И. Антигипоксическая активность новых производных 3-оксипиридина / [А. И. Курбанов, Н. Н. Самойлов, Е. Н. Стратиевко и др.] // Психофармакол. и биол. наркол. – 2006. – Т. 6, № 1-2. – С. 1164-1170.
5. Лук'янчук В. Д. Пошук та експериментальне вивчення потенційних антигіпоксичних засобів: [метод. рекомендації] / В. Д. Лук'янчук, Л. В. Савченко, О. Д. Немятих, В. М. Радіонов. – К.: ДФЦ МОЗ України, 2002. – 27 с.
6. Машковский М. Д. Лекарственные средства / М. Д. Машковский. – 16-е изд., перераб., испр. и доп. – М.: Новая волна, 2010. – 1216 с.
7. Степанюк Г. І. Скринінг актопротекторної активності в ряду нових похідних 5-R-тіо-тетразоло[1,5-с]хіназоліну / [Г. І. Степанюк, О. Ю. Тозюк, О. Ю. Воскобойнік та ін.] // Фармакол. та лікарська токсикол. – 2012. – № 5. – С. 59-61.
8. Тозюк О. Ю. Характеристика актопротекторної активності похідних 5-R-тіо-тетразоло[1,5-с]хіназоліну щодо бемітилу / О. Ю. Тозюк, Г. І. Степанюк // Матер. наук.-практ. конф. молодих учених, присвяченої 90-річчю ХМАПО [«Медицина XXI століття»], 27 листопада 2013. – Х., 2013. – С. 91-92.
9. Фармакология спорта / Под ред. С. А. Олейник, Л. М. Гуниной, Р. Д. Сейфулла. – К.: Олимпийская литература, 2010. – 638 с.
10. Шабанов П. Д. Антиастенический нейропротектор Метапрот / П. Д. Шабанов // Справочник поликлинического врача. – 2012. – № 10. – С. 15-17.
11. Ascensao A. Mitochondria as a target for exercise-induced cardioprotection / A. Ascensao, J. Lumini-Oliveira, P. J. Oliveira, J. Magalhaes // Current Drug Targets. – 2011. – Vol. 12, № 6. – P. 860-871.
12. Webb J. D. Hypoxia, hypoxia-inducible factors (HIF), HIF hydroxylases and oxygen sensing / J. D. Webb, M. L. Coleman, C. W. Pugh // Cell Mol. Life Sci. – 2009. – № 12. – P. 23-29.

УДК 612.273.2:547.856.1:546.33**Е. Ю. Тозюк, Г. И. Степанюк****СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА АНТИГИПОКСИЧЕСКОГО ДЕЙСТВИЯ НАТРИЯ 2-(ТЕТРАЗОЛО[1,5-с]ХИНАЗОЛИН-5-ИЛТИО)АЦЕТАТА И БЕМИТИЛА**

В опытах на крысах установлено, что превентивное одноразовое внутрибрюшинное введение натрия 2-(тетразоло[1,5-с]хиназолин-5-илтио)ацетата (соединение KB-28) в дозе 1,7 мг/кг, как и бемитила (32 мг/кг) проявляет противогипоксическое действие. Это выражается достоверным снижением соответственно в 2 и 3 раза показателя летальности животных с острым нарушением мозгового кровообращения в критический период эксперимента (8 ч), а также увеличением длительности жизни крыс (соответственно на 21,5 % и 15,0 %) в условиях острой гипоксии замкнутого пространства. По величине антигипоксического эффекта в первом случае соединение KB-28 сопоставляется с бемитилом, во втором – достоверно превосходит его.

Ключевые слова: антигипоксическое действие; актопротекторная активность; гипоксия

UDC 612.273.2:547.856.1:546.33**О. У. Tozyuk, G. I. Stepanyuk****COMPARATIVE EVALUATION OF THE ANTIHYPOXIA ACTION OF SODIUM 2-(TETRAZOL[1,5-c]QUINAZOLIN-5-YLTIO)ACETATE AND BEMITYL**

The experiments on rats revealed that single intraperitoneal injection of sodium 2(tetrazol[1,5-c]quinazolin-5-yltio)acetate (compound KB-28) (1,7 mg/kg) shows antihypoxic action as bemityl (32 mg/kg) does. 2 and 3 times decreasing of lethality of animals with a model of the circulatory cerebral ischemia in the critical period of the experiment (8 hours) and prolongation of life span of rats (by 21,5 % and 15,0 %) in acute hypoxia closed space were shown. The compound KB-28 matches by antihypoxic effect with bemityl in the first case and probably dominates it in the one.

Key words: antihypoxic action; actoprotective activity; hypoxia

Адреса для листування:

21018, м. Вінниця, вул. Пирогова, 56.
Тел. 0(97)4487419. E-mail: elena.tozyuk@mail.ru.
Вінницький національний медичний університет
ім. М. І. Пирогова

Надійшла до редакції 29.01.2014 р.