

ISSN 1816-031X

VINNYTSIA NATIONAL PYROGOV MEMORIAL
MEDICAL UNIVERSITY

BIOMEDICAL AND BIOSOCIAL ANTHROPOLOGY

SCIENTIFIC JOURNAL
№19 2012

Касьяненко Д. М. Результати досліджень електроміографічної активності та м'язевих біопотенціалів жувальних та мимічних м'язів при дистальному прикусі	110
Гумінський Ю.Й., Бебешко Н.П. Ультраструктура селезінки щурів при інфузії колоїдно-гіперосмолярними розчинами	114
Верескун Р. В. Химический состав скелета половозрелых крыс при имплантации в большеберцовую кость материала ОК-015, насыщенного железом в различных концентрациях	118
Татарчук Л.В. Кількісний морфологічний аналіз особливостей ремоделювання артерій передсердь при легеневому серці	122
Рокунець І.Л. Роль гіпокампу (CA3) у формуванні задуму руху та його реалізації	126
Степанюк Г.І., Попелова О.В., Чорноіван Н.Г., Коваленко С.І., Воскобійник О.Д., Скорина Д.Ю. Скринінг актопротекторної дії в ряду похідних (3-г-оксо-2н-[1,2,4]-тріазино-[2,3-с]-хіназолін-6-іл) карбонових кислот	132
Гунас І.В., Кондрацький Б.О., Черкасов Е.В., Черешнюк І.Л., Лисенко Д.А. Наслідки впливу опіку шкіри на показники клітинного циклу клітин тимусу та їх корекція лактопротеїном з сорбітолом або Naes-Ix 5 %	135
Кисельова Т.М. Експериментальний автоімунний гепатит і результат радонової терапії. Структурні паралелі	141
Шевчук Ю.Г. Моделювання комп'ютерно-томографічних розмірів ліквороутримуючих структур головного мозку у практично здорових дівчат Поділля в залежності від антропо-соматотипологічних параметрів	146
Власенко О.В. Імпульсна активність нейронів моторної кори щурів, пов'язана із формуванням рухової програми і її реалізацією	150
Іванова Е.Г., Степанюк Г.І., Король А.П., Іванова Н.І. Морфологічний аналіз ефективності вінборону та тіотриазоліну у щурів з хронічною експериментальною доксорубіциновою кардіоміопатією	156

CLINICAL ARTICLES

Вернигородський С.В. Експресія рецептора епідермального фактора росту 2-го типу (Her2) при кишковій метаплазії та раку шлунка	162
Кулигіна В.М., Капиця А.В. Результати дослідження мукозального імунітету і С-реактивного білку при захворюваннях слизової оболонки порожнини рота, поєднаних з системними ураженнями сполучної тканини	165
Нікогосян Л.Р. Порушення матково-плацентарного кровотоку при загрозі антенатальної загибелі плоду ..	168
Осипенко І.П., Солейко О.В. Колагеностимулююча дія комплексної терапії препаратами магнію та гліцином у чоловіків із ідопатичним пролапсом мітрального клапану	171
Боброва І.А. Підвищення антитиреоїдних антитіл при гепатиті С та перспективи противірусної терапії	175
Рябоконь Ю.Ю. Взаємозв'язки показників якості життя та функціонального стану вегетативної нервової системи у хворих з позапечінковими проявами HCV-інфекції	179
Кулигіна В.М., Курдиш Л.Ф., Тарасенко О.А. Клінічно-рентгенологічна оцінка ефективності профілактики ускладнень повторного лікування кореневої системи у хворих в найближчі та віддалені терміни спостереження	181
Дудник В.М. Прогнозування перебігу хронічного гломерулонефриту у дітей із порушенням гемопоезу ...	187
Дацюк О.І. Порівняльний аналіз ефективності різних варіантів інфузійної терапії у хворих з прогностично легким перебігом гострого панкреатиту	191
Маленький В.П., Ільок І.А., Нечипорук С.В., Коробко О.А., Нечипорук М.С. Оцінка динаміки показників ендогенної інтоксикації та адаптаційних реакцій організму в хворих на негоспітальну пневмонію	196
Столярчук О. В. Бактеріальний моніторинг як метод раціональної антибактеріальної терапії у хірургічному відділенні	199
Фурик О.О., Рябоконь О.В., Абрамов А.В. Динаміка клініко-біохімічних та імунологічних показників хворих на гострий гепатит В із супутнім алкогольним ураженням печінки	202
Дударенко О.Б. Особливості структури властивостей темпераменту ВІЛ-інфікованих чоловіків та їх психогігієнічне значення	205
Кузьміна Н.В. Клінічна ефективність комбінації еналаприл плюс небіволол у хворих на гіпертонічну хворобу високого ризику	208
Демчук Р.М., Фіщенко В.О., Карпінська О.Д., Карпінський М.Ю. Навантаження відділів стопи під час ходьби після ушкодження кісточок гомілки	214
Булаченко О.В., Фурман О.В. Особливості діагностики синдрому полікістозних яєчників у підлітковому віці	216
Скорый Д.И. Аfferентная васкулярная эксклюзия при резекции печени	219
Вадзюк С.Н., Каграманян А.Л. Стан центральної гемодинаміки в молодих осіб з підвищеним і нормальним артеріальним тиском при різних типах погоди	222

Rokunets I.L.

ROLE OF THE HIPPOCAMPUS (AREA CA3) IN FORMATION OF INITIALIZATION AND REALIZATION OF THE MOVEMENT

Summary. The complex of methodological approaches for a study of the hippocampus (CA3) role in programming of movements and realization of motor programs in white rats was proposed. The analysis hippocampus neurons impulsive activity during realization of the automatized foodgetting movements in the rats under free behavior were carried out. In the conditions of realisation automatized foodgetting movements in the rats, growth of impulsive activity of neurones of range CA3 of a hippocampus before the beginning of introduction of an extremity in the feeder since first days of training of laboratory rats and change of quality indicators of neural reactions during the further trainings (appearance of polyphase and brake reactions) is registered. In investigated bunch of animals during training, it is registered authentically ($p < 0,01$) larger percent of reacting neurones in comparison with control bunch.

The got in vivo experimental results are considered as electrophysiological evidence of the hippocampus involvement into formation, initialising and realization of the automatized movements programs.

Key words: hippocampus, rats, impulsive activity of neurons, automatized foodgetting movements, motor training.

Стаття надійшла до редакції 30.01.2012 р.

© Степанюк Г.І., Попелова О.В., Чорноіван Н.Г., Коваленко С.І., Воскобійник О.Д., Скорина Д.Ю.

УДК: 001.8:547.29

Степанюк Г.І.¹, Попелова О.В.¹, Чорноіван Н.Г.¹, Коваленко С.І.², Воскобійник О.Д.², Скорина Д.Ю.²

1Вінницький національний медичний університет імені М.І. Пирогова (вул. Пирогова, 56, м. Вінниця, 21018, Україна); 2 Запорізький державний медичний університет (пр. Маяковського, 26, г. Запоріжжє, 69035, Україна)

СКРИНІНГ АКТОПРОТЕКТОРНОЇ ДІЇ В РЯДУ ПОХІДНИХ (3-R-ОКСО-2Н-[1,2,4]-ТРИАЗИНО-[2,3-С]-ХІНАЗОЛІН-6-ІЛ) КАРБОНОВИХ КИСЛОТ

Резюме. В дослідках на лабораторних щурах встановлено, що на тлі одноразового внутрішньоочеревинного введення похідних (3-R-оксо-2Н-[1,2,4]-тріазино-[2,3-с]-хіназолін-6-іл) карбонових кислот в дозах 10 мг/кг подібно до бемітилу (50 мг/кг) спостерігається збільшення тривалості плавання тварин у воді t 24-26°C, що свідчить про наявність у сполук даного класу хімічних речовин актопротекторної активності. У найбільшій мірі спроможність підвищувати фізичну витривалість організму проявилась у сполук AV-224, AV-227, AV-228, DSK-38 та DSK-39, які за величиною актопротекторної активності (показником ED50) переважали референс-препарат у 4,3 - 8 разів.

Ключові слова: похідні (3-R-оксо-2Н-[1,2,4]-тріазино-[2,3-с]-хіназолін-6-іл) карбонових кислот, бемітил, плавальний тест.

Вступ

Актопротектори - це засоби, які запобігають виникненню втоми та покращують працездатність у звичайних та екстремальних умовах (гіпоксія, гіподинамія, високі і низькі температури, тощо). На сьогоднішній день вказаний клас фармпрепаратів представлений практично одним бемітилом. Слід також враховувати недостатню ефективність останнього та наявність у нього побічних ефектів, які обмежують використання препарату в клініці [Машковський, 2012]. До того ж бемітил в Україні не випускається, хоча потреба у таких засобах, без сумніву, велика.

У зв'язку з цим пошук нових речовин з актопротекторною дією, придатних для створення на їх основі нового лікарського засобу, є актуальною задачею фармакології. В цьому плані нашу увагу привернули похідні (3-R-оксо-2Н-[1,2,4]-тріазино-[2,3-с]-хіназолін-6-іл) карбонових кислот, яким за даними літератури [Джигалюк та ін., 2010; Степанюк та ін., 2011] притаманні цереброт- та кардіопротекторні властивості, що дає підставу сподіватись на наявність у речовин даного класу хімічних сполук актопротекторного ефекту, оскільки при фізичних перевантаженнях, в першу чергу, страждають життєвоважливі органи - мозок та серце [Олейник и др., 2010; Дружинин, 2010].

Для вивчення взято 20 нових похідних (3-R-оксо-

2Н-[1,2,4]-тріазино-[2,3-с]-хіназолін-6-іл) карбонових кислот (лабораторні шифри речовин наведено у табл. 1), синтезованих у Запорізькому державному медичному університеті під керівництвом проф. С.І. Коваленко.

Мета дослідження: виявити наявність та величину актопротекторного ефекту в ряду вказаних речовин, визначити найбільш ефективні сполуки із зазначеною дією, придатні для поглибленого вивчення.

Матеріали та методи

Експерименти проведено на 219 білих нелінійних щурах обох статей масою 160-220 г. Скринінг актопротекторної активності досліджуваних речовин здійснено за допомогою плавального тесту: визначали показник тривалості плавання щурів у воді t 24-26°C з додатковим навантаженням (10% від маси тіла), до появи ознак повної втоми (10-ти секундне опускання на дно) [Головенко, 2002]. На етапі скринінгу досліджувані сполуки вводили тваринам одноразово внутрішньоочеревинно (в/оч) за 40-50 хв. до початку дослідження в дозах 10 мг/кг (взято емпірично). Препарат порівняння бемітил застосовували таким же чином в терапевтично ефективній дозі, запозиченій з літератури [Лонська та ін., 2007]. Контрольна група тварин ($n=21$) отримувала в/оч еквівалентну кількість 0,9% NaCl. Дія кожної сполу-

Таблиця 1. Вплив досліджуваних сполук та бемітилу на тривалість плавання щурів у воді при $t\ 24-26^{\circ}\text{C}$.

№ п/н	Шифр сполук	Доза, мг/кг	Тривалість плавального тесту, хв. ($M\pm m$)	Динаміка відносно контролю, %
1.	Інтактні щури (контроль)	-	6,04±0,39	-
2.	Бемітил	50,0	14,54±1,38*	+141
3.	AV-224	10,0	25,25±3,4*#	+318
4.	DSK-38	10,0	23,63±2,65*#	+291
5.	AV-227	10,0	18,45±1,5*	+206
6.	DSK-39	10,0	16,40±1,5*	+171
7.	AV-228	10,0	16,14±1,73*	+167
8.	DSK-107	10,0	13,1±0,7*	+117
9.	AV-217	10,0	13,0±1,68*	+115
10.	AV-226	10,0	12,71±0,88*	+110
11.	AV-232	10,0	11,14±0,76*	+84
12.	AV-230	10,0	10,84±1,68*	+79
13.	DSK-127	10,0	10,33±1,8	+71
14.	AV-216	10,0	9,85±0,57*	+63
15.	AV-218	10,0	9,44±0,32*	+56
16.	AV-223	10,0	9,09±0,63	+50
17.	DSK-71	10,0	8,2±0,46*	+36
18.	AV-231	10,0	8,15±0,79*	+35
19.	DSK-128	10,0	7,53±0,39*	+25
20.	DSK-114	10,0	7,3±0,44*	+21
21.	AV-225	10,0	6,30±1,41	+4,3
22.	AV-229	10,0	4,92±0,9	-18,5

Примітки: 1) * - $p\leq 0,05$ відносно контролю; 2) # - $p\leq 0,05$ відносно бемітилу.

ки вивчалась на групі ($n=6$) щурів. Величину актопротекторного ефекту оцінювали за динамікою (y %) середньої тривалості плавального тесту відносно контролю. Для найактивніших за результатами скринінгу сполук додатково вивчали дозозалежну дію в умовах плавальної проби та розраховували ED_{50} (середньо ефективну дозу речовини, яка сприяла зростанню тривалості плавання тварин на 50%). ED_{50} визначали графічним методом Литчфілда-Уїлкоксона [Беленький, 1963].

Обробка цифрових даних здійснювалась з використанням методу варіаційної статистики з визначенням t -критерію Ст'юдента. Різницю між показниками вважали статистично вірогідною при $p\leq 0,05$. Отримані результати представлено у табл. 1 та 2.

Результати. Обговорення

Із даних, наведених у табл. 1, видно, що на тлі дії переважної більшості досліджуваних сполук в дозі 10 мг/кг (за винятком DSK-127, AV-216, AV-223, AV-225 та AV-229) подібно до бемітилу (50 мг/кг) спостерігалось вірогідне зростання показника тривалості плавання щурів у заданих умовах експерименту.

Це може бути ознакою наявності у похідних (3-*R*-оксо-2Н-[1,2,4]-тріазино-[2,3-с]-хіназолін-6-іл) карбонових кислот актопротекторної активності. У найбільшій мірі спроможність підвищувати фізичну витривалість організму проявилась під дією сполук з лабораторними шифрами AV-224, DSK-38, AV-227, DSK-39 та AV-228 (сполуки-лідери): тривалість плавального тесту на їх тлі зросла відповідно на 318, 291, 206, 171 та 167% проти 141% у бемітилу. При цьому за ефективністю сполуки AV-224 та DSK-38 вірогідно переважали референс-препарат відповідно у 2,2 та 2,0 рази, а решта вказаних речовин співставлялась з еталонним актопротектором.

В подальших дослідженнях встановлено, що актопротекторна дія похідних (3-*R*-оксо-2Н-[1,2,4]-тріазино-[2,3-с]-хіназолін-6-іл) карбонових кислот є дозозалежною (табл.2).

В найбільшій мірі зазначена активність притаманна сполукам AV-227, DSK-39 та AV-224: їх показники ED_{50} становили відповідно 4,2; 5,5 та 5,6 мг/кг проти 34 мг/кг у бемітилу. Тобто, зазначені сполуки за показником ED_{50} переважають бемітил в актопротекторній активності відповідно у 8,1; 6,2 та 6,1 рази. Сполуки DSK-38 та AV-228 виявились дещо менш активними в даному дослідженні.

Таким чином результати проведеного досліджен-

Таблиця 2. Вплив різних доз досліджуваних сполук-лідерів на тривалість плавання щурів у воді при $t\ 24-26^{\circ}\text{C}$, ($M\pm m$, $n=6$).

№ п/н	Шифр сполук	Доза, мг/кг	Тривалість плавання, хв	Динаміка відносно контролю, %	ED_{50} , мг/кг
1.	AV-227	10,0	18,45±1,5*	+205,5	4,2
		5,0	9,61±0,6*	+59	
		2,5	7,38±0,63	+22,3	
2.	DSK-39	10,0	16,4±1,5*	+171	5,5
		7,5	10,4±0,32*	+72,4	
		5,0	8,85±0,42*	+46,6	
3.	AV-224	10,0	25,25±3,4*	+318	5,6
		7,5	10,58±1,2*	+75	
		5,0	8,38±0,55*	+39	
4.	DSK-38	10,0	23,63±2,65*	+291	6,3
		7,5	9,97±0,37*	+65	
		5,0	7,61±0,4*	+26	
5.	AV-228	10,0	11,54±1,36*	+91	7,8
		7,5	7,91±0,48*	+31	
		5,0	7,12±0,29*	+18	
6.	Бемітил	50,0	14,54±1,38*	+141	34
		37,5	9,74±0,44*	+61	
		25,0	7,22±0,23*	+19,5	
7.	Інтактні щури (контроль $n=21$)	-	6,04±0,39		

Примітка: 1) * - $p\leq 0,05$ відносно контролю.

ня показали, що похідні (3-*R*-оксо-2Н-[1,2,4]-тріазино-[2,3-*c*]-хіназолін-6-іл) карбонових кислот є носіями актопротекторної активності, яка у найбільшій мірі проявилась у сполук з лабораторними шифрами AV-227, DSK-39 та AV-224. При цьому зазначена дія у них, як і у референс-препарату, є дозозалежною. Отримані дані вказують на доцільність поглибленого вивчення фармакологічних властивостей похідних (3-*R*-оксо-2Н-[1,2,4]-тріазино-[2,3-*c*]-хіназолін-6-іл) карбонових кислот. Впершу чергу це стосується найбільш ефективних сполук AV-227, DSK-39 та AV-224, у яких, крім того, виявлена захисна дія на ішемізований мозок [Степанюк та ін., 2011].

Список літератури

- Беленький М.Л. Элементы количественной оценки фармакологического эффекта / М.Л. Беленький. - Л.: Госмедиздат, 1963. - 152 с.
- Головенко М.Я. Экспериментальное вивчення ноотропної активності фармакологічних сполук / М.Я. Головенко : Методичні рекомендації ДФЦ МОЗУ. - К.: Авіцена, 2002. - 27 с.
- Джигалюк О.В. Порівняльна оцінка впливу похідного 4-оксо(аміно)-хіназоліну(сполуки ПК-66) та перлінганіту на динаміку показників вільної та церебральної гемодинаміки у котів в умовах наркозу / О.В. Джигалюк, Г.І. Степанюк, О.А. Хомаківський // Вісник морфології. - 2010. - Т. 16, №4. - С. 779-782.
- Дружинин А.Е. Кардиопротекторная активность адаптогенов и антиоксидантов при экспериментальной миокардиодистрофии физического перенапряжения / А.Е. Дружинин // Спортивная медицина. - 2010, № 1-2. - С. 98 - 100.
- Оцінка церебропротекторної дії похідних (3-*R*-оксо-2Н-[1,2,4]-тріазино-[2,3-*c*]-хіназолін-6-іл) карбонових кислот на моделі гострого порушення мозкового кровообігу в щурів / Г.І. Степанюк, Н.О. Семененко, С.І. Коваленко [та ін.] // Фармакологія та лікарська токсикологія. - 2011. - № 6 (25). - С. 22-26.
- Скринінг актопротекторної дії нових похідних адамантану / [Лонська О.П., Степанюк Г.І., Короткий Ю.В., Лозинський М.О.] // Biomedical and Biosocial Anthropology. - 2007. - № 9. - С. 134 - 137.
- Фармакологія спорту; под. ред. С.А. Олейник, Л.М. Гуниной, Р.Д. Сейфулла. - К.: Олімпійська література, 2010. - 638 с.

Степанюк Г.І., Попелова О.В., Черноиван Н.Г., Скорина Д.Ю., Воскобойник О.Д., Коваленко С.І.
СКРИНИНГ АКТОПРОТЕКТОРНОГО ДЕЙСТВИЯ В РЯДУ ПРОИЗВОДНЫХ (3-*R*-ОКСО-2Н-[1,2,4]-ТРИАЗИНО-[2,3-*C*]-ХИНАЗОЛИН-6-ИЛ) КАРБОНОВЫХ КИСЛОТ

Резюме. В опытах на лабораторных крысах установлено, что на фоне однократного внутрибрюшинного введения производных (3-*R*-оксо-2Н-[1,2,4]-тріазино-[2,3-*c*]-хіназолін-6-іл) карбонових кислот в дозах 10 мг/кг подобно бемитилу (50 мг/кг) наблюдается увеличение длительности плавания животных в воде t 24-26°C, что свидетельствует о наличии у соединений данного класса химических веществ актопротекторной активности. В наибольшей мере способность повышать физическую выносливость организма проявилась у соединений AV - 224, AV - 227, AV - 228, DSK - 38 и DSK - 39, которые по величине актопротекторной активности (показателем ЕД50) превосходили референс-препарат в 4,3 - 8 раз.

Ключевые слова: производные (3-*R*-оксо-2Н-[1,2,4]-тріазино-[2,3-*c*]-хіназолін-6-іл) карбонових кислот, бемитил, плавательный тест.

Stepanyuk G.I., Pochelova E.V., Chernov Ivan N.G., Kovalenko S.I., Voskoboynik A.U., Skorina D.Yu.
SCREENING ACTOPROTECTIVE ACTION IN THE SERIES OF (3-*R*-OXO-2H-[1,2,4] TRIAZINE-[2,3-*C*]QUINAZOLIN-6-YL)-CARBOXYLIC ACID

Summary. In experiments on laboratory rats found that, given the single intraperitoneal injection (3-*R*-oxo-2H-[1,2,4] triazine-[2,3-*c*] quinazolin-6-yl)-carboxylic acid in doses 10 mg/kg like bemtil (50 mg/kg), an increase in the duration of the swimming animals in the water t 24-25°C, which indicates the presence of the compounds of this class of chemicals actoprotective activity. Most able to improve physical endurance manifested in compounds AV - 224, AV - 227, AV - 228, DSK - 38, DSK - 39 which are largest actoprotective activity (index ED50) exceeded the reference drug in 4,3-8 time.

Key words: derivatives (3-*R*-oxo-2H-[1,2,4] triazine-[2,3-*c*] quinazolin-6-yl)-carboxylic acid, boehmte, a swimming test.

Стаття надійшла до редакції 20.01.2012 р.