

## РАЗНЫЕ АСПЕКТЫ

### ВЛИЯНИЕ НОВЫХ ПРОИЗВОДНЫХ ТРИАЗОЛА НА ВОДНО-ЭЛЕКТРОЛИТНЫЙ БАЛАНС МОЗГА БОДРСТВУЮЩЕГО КРОЛИКА ПРИ МОДЕЛИРОВАНИИ ДЕЙСТВИЯ ОБЩЕЙ ШИРОКОПОЛОСНОЙ ВИБРАЦИИ

В. М. Мельникова, Н. Л. Иванцова, И. Д. Сапегин<sup>1</sup>

В хронических экспериментах на бодрствующих кроликах с вживленными в кору больших полушарий, таламус и гипоталамус игольчатыми платиновыми электродами методом электроимпедансометрии установлено, что при моделировании общей широкополосной вибрации возникают нарушения водно-электролитного баланса в виде внеклеточного и, в меньшей мере, внутриклеточного отека. Новые производные триазола АПК-38, ЮПК-2 и тиометризол, а также препарат сравнения тиотриазолин в дозе 25 мг/кг внутривенно однократно оказывают преимущественно цитопротекторный эффект и, следовательно, устраняют в большей степени внутриклеточный отек. Их противоотечная активность высокая, существенно не отличается от препарата сравнения тиотриазолина, и наиболее равномерная в коре больших полушарий, таламусе и гипоталамусе у тиометризола.

**Ключевые слова:** общая широкополосная вибрация; отек мозга; электроимпедансометрия; производные триазола; тиотриазолин.

#### ВВЕДЕНИЕ

Общая вибрация является одной из наиболее распространенных профессиональных вредностей, в действии которой на организм существенное место занимает ухудшение мозгового кровообращения, рост биоэлектрической активности нейронов, развитие гипоксии и отека мозга, а также активация перекисного окисления липидов (ПОЛ) [7, 8, 11]. С другой стороны, общая вибрация является адекватной моделью преходящих нарушений мозгового кровообращения и, особенно, отека мозга [3]. В развитии отека мозга, согласно жидкокристаллической теории, важное значение имеет непосредственное механическое повреждение мембран виброускорениями, в первую очередь, эндотелия сосудов и нервных волокон [1]. При этом в условиях развивающейся гипоксии и активации процессов ПОЛ в патогенезе отека мозга принимает участие нарушение прооксидантно-антиоксидантного равновесия.

Поэтому общая широкополосная вибрация (ОШВ) выбрана нами в качестве экспериментальной модели для оценки противоотечной активности новых фармакологических веществ. В качестве потенциальных противоотечных средств нами выбраны соединения с антиоксидантной и антигипоксической активностью.

Исследования Запорожской школы фармацевтических химиков дали путевку в жизнь широко известному ныне препарату тиотриазолину, являющемуся производным триазола. Тиотриазолин показал высокую противоотечную активность на модели нарушений мозгового кровообращения с помощью общей широкополосной вибрации и комбинации её с укачиванием [9]. Кроме того, препарат показал выраженную нейропротекторную и антиоксидантную активность [4]. Поэтому тиотриазолин выбран нами в качестве препарата сравнения при изучении свойств его новых химических аналогов — производных триазола. В настоящее время под руководством профессора Кныша Е. Г. в Запорожском государственном медицинском университете продолжается синтез новых производных триазола с целью поиска высокоэффективных лекарственных средств с антигипоксической и церебропротекторной активностью.

Так за последнее десятилетие учеником профессора Кныша Е. Г. Каплаушенко А. Г. синтезировано более сотни соединений, 3 из которых (АПК-38, ЮПК-2 и тиометризол) оказались наиболее перспективными, и использованы нами для дальнейшего изучения.

Таким образом, целью нашего исследования являлась сравнительная оценка противоотечной активности новых производных триазола АПК-38, ЮПК-2, тиометризола и препарата сравнения тиотриазолина при отеке мозга у кроликов, вызванном воздействием общей широкополосной вибрации.

<sup>1</sup> Медицинская академия им. С. И. Георгиевского ФГАОУ ВО «КФУ им. В. И. Вернадского», Российская Федерация, 295006, Симферополь, б-р Ленина 5/7.

## МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

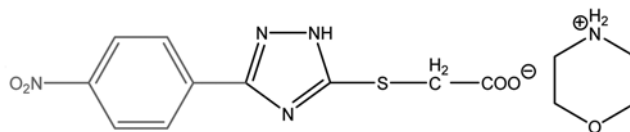
Опыты проведены на 10 кроликах породы шиншилла в возрасте от 1 до 5 лет массой 2,5 – 3,5 кг, выращенных в условиях вивария Медицинской академии им. С. И. Георгиевского ФГАОУ ВО “КФУ им. В. И. Вернадского”. Все эксперименты проведены согласно правилам асептики и антисептики, Закону “О ветеринарии”, Правилам проведения работ с использованием экспериментальных животных, Конвенции Совета Европы о защите позвоночных животных, используемых для экспериментов или в иных научных целях (Страсбург, 1986 г.), стандарту ГОСТ Р53434-2009, стандарту ГОСТ 31886-2012, Приказу МЗ РФ № 1179, Приказу МЗ РФ № 267 от 19.06.2003 г., Руководству по лабораторным животным и альтернативным моделям в биомедицинских технологиях (2010 г.), что подтверждено выпиской из протокола № 2 от 15.09.2015 комитета по биоэтике Медицинской академии им. С. И. Георгиевского ФГАОУ ВО “КФУ им. В. И. Вернадского”. Кроликам под наркозом (уретан 500 мг/кг + хлоролоза 50 мг/кг внутривенно) в кору больших полушарий, таламус и гипоталамус вживляли игольчатые платиновые электроды [3]. Координаты указанных структур мозга находили согласно атласу стереотаксических исследований на мозге кролика [12]. Исследования проведены в хронических экспериментах не ранее чем через 3 недели после операции. Одних и тех же животных не ранее чем через 3 дня повторно использовали в разных сериях экспериментов.

ОШВ воспроизводили с помощью сконструированного в нашей лаборатории специального стенда [3, 8]. Измерения согласно ГОСТ 12.1.012–90 “Вибрационная безопасность” показали, что стенд воспроизводит широкополосную вращательную вибрацию в полосе частот 2 – 8000 Гц, уровень которой соответствует профессиональной вредности для лиц, работа которых связана с вибрацией, но не превышает предельно допустимый.

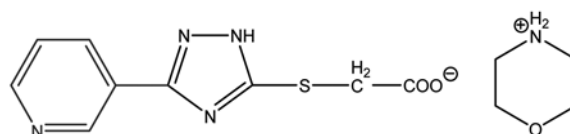
С помощью вышеуказанных электродов методом высокочастотной электроимпедансометрии [5] в модификации [2] проведено изучение водно-электролитного баланса в тканях коры больших полушарий, таламуса и гипоталамуса. Для этого с помощью высокочастотного измерителя RLC марки DE5000 измеряли активную составляющую модуля комплексного импеданса ( $Re(z)$ ) на частотах 1, 10 и 100 кГц. Из полученных значений вычисляли значения внеклеточного ( $R_1$ ) и внутриклеточного ( $R_2$ ) сопротивления. Значения последних обратно пропорциональны объему внеклеточной и внутриклеточной жидкости соответственно.

Выполнены 5 серий экспериментов на фоне 4-часового воздействия ОШВ без применения исследуемых веществ, а также при ОШВ на фоне действия каждого исследуемого вещества — по 10 животных в каждой серии.

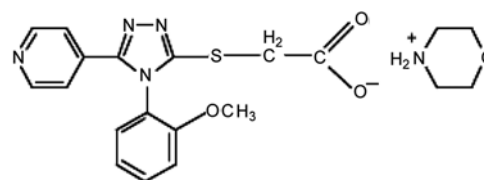
Все изученные субстанции являются производными 1,2,4-триазола и имеют следующее химическое строение: АПК-38 — морфолиний5-(4-нитрофенил)-1,2,4-триазолил-3-илтиоацетат.



ЮПК-2 — морфолиний5-(3-пиридил)-1,2,4-триазолил-3-илтиоацетат.

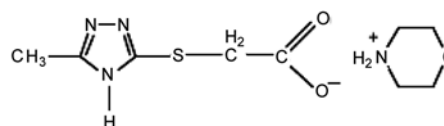


Тиометризол — морфолиний 2-(5-(4-пиридил)-4-(2-метоксифенил)-1,2,4-триазол-3-илтио)ацетат.

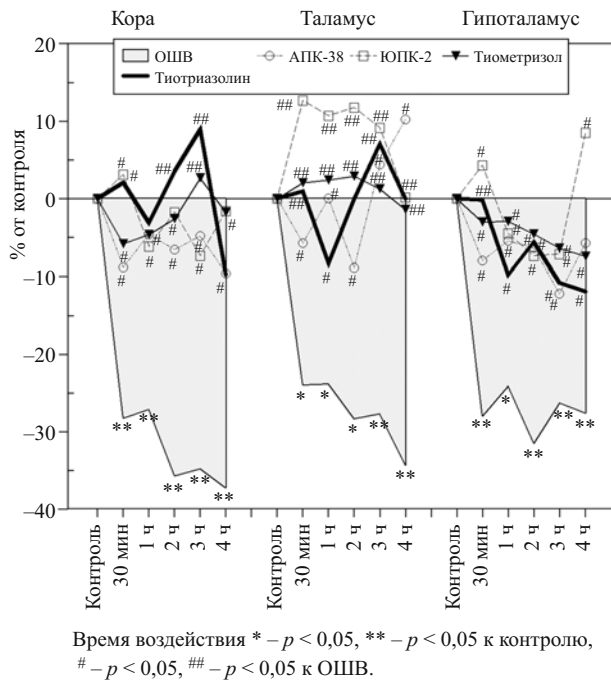


Чистоту всех упомянутых веществ определяли методом ВЭЖХ. Во всех исследованных навесках она составляла более 95 %, что соответствует требованиям, предъявляемым к лекарственным средствам [6].

Тиотриазолин — морфолиний 3-метил-1,2,4-триазолин-5-тиоацетат — является зарегистрированным лекарственным средством и использован в наших исследованиях как препарат сравнения в виде 2,5 % раствора производства НПО “Фарматон” (Украина).



Все исследуемые субстанции, а также тиотриазолин вводили в краевую вену уха кролика в дозе 25 мг/кг непосредственно перед началом действия вибрации, сразу после регистрации контрольных показателей. Динамическую регистрацию показателей проводили в течение 4 ч. Контрольные и опытные данные получены у одних и тех же животных в 1 эксперименте. Поэтому вычисленные значения  $R_1$  и  $R_2$  выражали в  $\pm$  % к исходному уровню для соответствующего эксперимента и полученные относительные значения подвергали статистической обработке с использованием непараметрического  $T$ -критерия Уилкоксона для зависимых выборок. Достоверными считали изменения при  $p < 0,05$ .

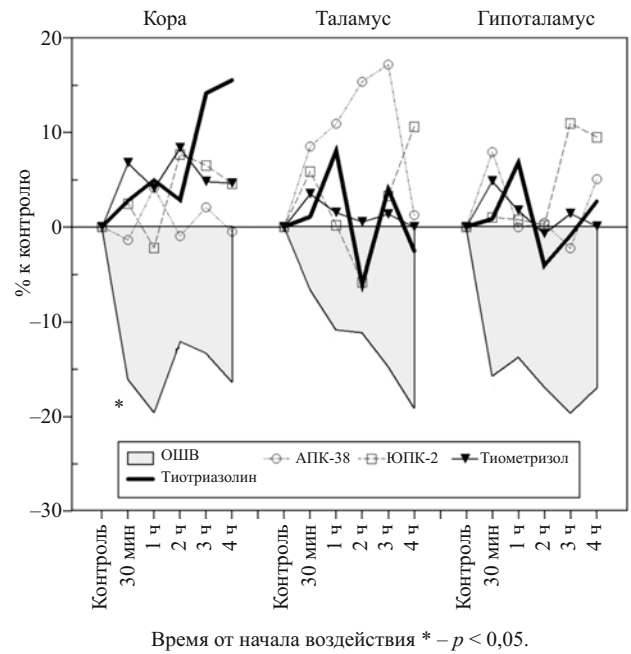


**Рис. 1.** Динамика внеклеточного сопротивления ( $R_1$ ) в структурах мозга бодрствующих кроликов при действии широкополосной вибрации в  $\pm$  % к исходному уровню без применения препаратов и на фоне действия производных триазола.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

ОШВ без применения препаратов вызывала достоверное уменьшение  $R_1$  во всех исследованных структурах, наиболее выраженное в коре ( $-37,2\%$ ,  $p < 0,05$ ), что свидетельствует о наличии внеклеточного отека (рис. 1). Препарат сравнения тиотриазолин уменьшал проявления внеклеточного отека в гипоталамусе примерно в 3 раза ( $p < 0,05$ ), о чём свидетельствует снижение уменьшения  $R_1$ , а в коре и таламусе полностью устранял изменения  $R_1$ , что проявилось двунаправленными колебаниями показателя относительно исходного уровня. Исследуемые соединения по активности в отношении внеклеточного отека существенно не отличались от тиотриазолина. Лишь в таламусе ЮПК-2 незначительно его превосходила, вызывая абсолютный рост  $R_1$ , свидетельствующий о внеклеточной дегидратации за счёт перераспределения крови между структурами мозга.

Вибрация вызывала также достоверное уменьшение  $R_2$  во всех исследованных структурах, что указывает на развитие внутриклеточного отека (рис. 2). Однако последний развивался медленнее и был выражен значительно меньше внеклеточного (максимально  $-19,55\%$ ,  $p < 0,05$  в коре). Как тиотриазолин, так и все исследуемые вещества полностью предупреждали развитие внутриклеточного отека во всех исследованных структурах. В основном это проявлялось двунаправленными колебаниями  $R_2$  относительно исходного уровня, однако под действием тиотриазолина в коре



**Рис. 2.** Динамика внутриклеточного сопротивления ( $R_2$ ) в структурах мозга бодрствующих кроликов при действии широкополосной вибрации в  $\pm$  % к исходному уровню без применения препаратов и на фоне действия производных триазола.

и АПК-38 в таламусе отмечена внутриклеточная дегидратация, свидетельствующая о их более высокой эффективности в указанных структурах. В остальных случаях эффективность исследованных веществ следует считать высокой и сопоставимой. Тем не менее стоит отметить наиболее равномерную активность тиотриазолина в отношении внутриклеточного отека, что указывает на его лучшее проникновение в ЦНС.

Защитное действие тиотриазолина основано, по всей видимости, на его антигипоксических и антиоксидантных свойствах [4]. Оптимизация энергетического обмена в мозговой ткани ведет к уменьшению гипоксии и росту связывания свободных радикалов, что в итоге ведет к нормализации проницаемости мембран и уменьшению отека, в первую очередь внутриклеточного. Новые производные триазола АПК-38, ЮПК-2 и тиотриазол имеют аналогичный механизм действия. Поэтому они оказывают преимущественно цитопротекторный эффект и, следовательно, устраняют в большей степени внутриклеточный отек. Все исследованные новые соединения проявили высокую противоотечную активность, по степени которой они существенно отличаются между собой и от препарата сравнения тиотриазолина. Следует отметить наиболее равномерный эффект тиотриазолина, который может быть связан с лучшим проникновением в различные структуры. Однако, по данным наших предшествующих исследований [10], противоотечная активность у препарата сравнения тиотриазолина сочетается с дополнительным замедлением кровотока при вибрации. Поэтому дальнейшее исследование гемодинамических

эффектов всех изученных соединений на различных патологических моделях нарушений мозгового кровообращения необходимо продолжить.

## ВЫВОДЫ

1. Общая широкополосная вибрация вызывает внеклеточный и внутриклеточный отёк в коре больших полушарий, таламусе и гипоталамусе.

2. Противоотёчная активность новых производных триазола АПК-38, ЮПК-2 и тиометризола — высокая, существенно не отличается от препарата сравнения тиотриазолина, и наиболее равномерная в коре больших полушарий, таламусе и гипоталамусе у тиометризола.

## ЛИТЕРАТУРА

1. В. С. Айзенштадт, Н. П. Карханин, М. С. Есин, А. В. Каршиников, *Гигиена труда*, № 6, 41 – 43 (1986).
2. А. И. Бекетов, И. Д. Сапегин, И. В. Полевик, *Фармакологический вестник*, № 3, 60 – 63 (1998).
3. А. И. Бекетов, И. Д. Сапегин, И. В. Полевик, *Экспериментальное (доклиническое) изучение фармакологических*

*средств, влияющих на мозговое кровообращение: методические рекомендации*, Авиценна, Киев (2002).

4. И. Ф. Беленичев, И. В. Сидорова, В. В. Дунаев и др., *Эксперим. и клин. фармакол.*, **69**(5), 11 – 15 (2006).
5. М. В. Воробьев, Г. Б. Вайнштейн, *Физиол. ж. СССР*, **75**(11), 1630 – 1634 (1989).
6. Г. В. Георгиевский, *Запорож. мед. ж.*, № 1(13), 58 – 69 (2011).
7. С. М. Минасян, О. Г. Баклаваджян, С. Г. Саакян, *Гиг. тр. и проф. забол.*, № 12, 22 – 26 (1989).
8. И. Д. Сапегин, *Проблемы, достижения и перспективы развития медико-биологических наук и практического здравоохранения: Тр. Крым. гос. мед. ун-та им. С. И. Георгиевского*, **35**(1), 264 – 271 (1999).
9. И. Д. Сапегин, *Фармакол. вестник*, № 4, 35 – 38 (2000).
10. И. Д. Сапегин, *Эксперим. и клин. фармакол.*, **64**(2), 35L 37 (2001).
11. Т. М. Сухаревская, М. И. Лосева, А. М. Пахомова, Т. В. Болотнова, *Гигиена труда*, № 4, 37 – 39 (1989).
12. M. Monier, M. Gangloff, *Atlas for stereotaxis brain research on the conscious rabbit*, Elsevier Publishing Company, Amsterdam (1961).

Поступила 29.01.17

## INFLUENCE OF NEW TRIAZOLE DERIVATIVES ON CEREBRAL WATER – ELECTROLYTE BALANCE UNDER THE ACTION OF GENERAL BROADBAND VIBRATION MODEL

V. M. Mel'nikova, N. L. Ivantsova, and I. D. Sapegin

S. I. Georgievsky Medical Academy, V. I. Vernadsky Crimea Federal University, bul. Lenina 5/7, Simferopol, Crimea, 295006 Russia

Chronic experiments were performed on awake rabbits with platinum needle electrodes implanted into cerebral cortex, thalamus, and hypothalamus. Using the method of electric impedance measurements, it was established that the whole-body broadband frequency vibration led to a water – electrolyte imbalance and caused extracellular and (to a lesser extent) intracellular edema. Single intravenous introduction of new triazole derivatives (АПК-38, ЮПК-2, thiometrizol) and thiotriazoline as reference drug in a dose of 25 mg/kg mainly produced a cytoprotective effect and thus eliminated the intracellular edema. The antiedemic activity was high and not significantly different from that of the reference drug thiotriazoline. Most uniform activity in cerebral cortex, thalamus, and hypothalamus was observed for thiometrizol.

**Keywords:** general broadband vibration; cerebral edema; electric impedance measurement; triazole derivatives; thiotriazoline.