

Є.С. Пругло¹, В.М. Одинцова¹, А.А. Сафонов¹, Б.А. Самура², О.І. Панасенко¹, Є.Г. Книш¹, П.А. Безуглий²

АНТИГІПОКСИЧНА АКТИВНІСТЬ АЛКІЛПОХІДНИХ 5-(АДАМАНТАН-1-ІЛ)-4-R-1,2,4-ТРИАЗОЛ-3-ТІОНУ

¹Запорізький державний медичний університет,

²Національний фармацевтичний університет, м. Харків

Ключові слова: похідні 1,2,4-тріазолу, антигіпоксична дія, гіпоксія, антигіпоксанти.

Вивчено вплив досліджуваних речовин заміщених 1,2,4-тріазолу на їх антигіпоксичні властивості. Виявлено ряд сполук, що характеризуються антигіпоксичною дією. Встановлено окремі закономірності між структурою та фармакологічним ефектом.

Антигіпоксическая активность алкилпроизводных 5-(адамantan-1-ил)-4-R-1,2,4-триазол-3-тиона

Е.С. Пругло, В.М. Одинцова, А.А. Сафонов, Б.А. Самура, О.І. Панасенко, Е.Г. Книш, П.А. Безуглий

Изучено влияние исследуемых веществ замещенных 1,2,4-триазола на их антигіпоксические свойства. Обнаружен ряд соединений, обладающих антигіпоксическим действием. Установлены некоторые закономерности между структурой и фармакологическим эффектом.

Ключевые слова: производные 1,2,4-триазола, антигіпоксическое действие, гипоксия, антигіпоксанти.

Antihypoxic activity of alkyl derivatives of 5-(adamantane-1-yl)-4-R-1,2,4-triazole-3-thione

E.S. Pruglo, V.M. Odintsova, A.A. Safonov, B.A. Samura, O.I. Panasenko, E.G. Knysh, P.A. Bezugly

This paper studied the effect of the substances substituted 1,2,4-triazole on their antihypoxic properties. A number of compounds with antihypoxic effect was revealed. Some regularities between structure and pharmacological effect were defined.

Key words: 1,2,4-triazole derivatives, antihypoxic activity, hypoxia, antihypoxants.

Гіпоксія – патологічний стан, під час якого тканини й органи недостатньо насичуються киснем або кисню достатньо, але він не засвоюється тканинами. Гіпоксія може бути зумовлена різними чинниками: затримкою дихання, хворобами, малим вмістом кисню в атмосфері тощо. Внаслідок цього в життєво важливих органах розвиваються незворотні зміни. Найбільш чутливими до кисневої недостатності є центральна нервова система, м'язи серця, тканини нирок, печінки [10].

Нині для екстремальної, спортивної та військової медицини актуальним є пошук засобів, що підвищують стійкість організму до несприятливих факторів середовища, зокрема до гіпоксії [9,11].

Гіпоксичні стани можуть виникнути при захворюваннях серцево-судинної системи, порушенні функції залоз внутрішньої секреції, захворюваннях органів дихання, протягом внутрішньоутробного розвитку плоду та при народженні дитини, при отруєнні сильно діючими й отруйними речовинами, при обвалах у шахтах, значних фізичних навантаженнях, при підйомі на високогір'я, розгерметизації жилих відсіків літальних апаратів на великій висоті тощо [4].

Різні форми гіпоксії, у тому числі ішемія, є основною причиною церебральних інсультів та ішемічної хвороби серця [7].

В основі характерних видів гіпоксії лежать енергодефіцит та активація вільнорадикальних процесів, тому одним із ефективних способів корекції таких станів є застосування антигіпоксантив, що, в першу чергу мають, забезпечити корекцію енергетичного обміну і стабілізацію клітинних і субклітинних мембран [1,2].

Органічні сполуки – похідні 1,2,4-тріазолу – мають широкий спектр біологічної дії і використовуються у якості

лікарських засобів. У медичній практиці застосовують фуракрилін, азоман, рокорнал, гуанозол, тіотриазолін, флуконазол, ітраконазол, тразодон, альпразолам, летрозол, воразол, анастразол тощо.

З препаратів групи антигіпоксантив нині найчастіше використовують мексидол, емоксипін, пентоксифілін, пірацетам, що мають численні побічні ефекти: зниження чи підвищення артеріального тиску, алергічні реакції, набряки, збудження або сонливість, висипи на шкірі, роздратованість, диспепсичні явища, головний біль, порушення сну тощо. Все це обмежує можливість їх використання. Тому пошук нових високоефективних і безпечних антигіпоксантив є важливою задачею сучасної медицини та фармації.

Велику зацікавленість у цьому плані викликають гетероциклічні системи, зокрема, похідні 1,2,4-тріазолу.

МЕТА РОБОТИ

Фармакологічний скринінг антигіпоксичної активності вперше синтезованих алкілпохідних 5-(адамantan-1-іл)-4-R-1,2,4-тріазол-3-тіону.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Антигіпоксичну активність похідних 1,2,4-тріазолу вивчали [6] при моделюванні гіпоксії з гіперкапнією, яку відтворювали розміщенням щурів у скляні банки однакового об'єму (1330 мл) та герметично закривали і перевертали дотори дном і ставили у кювету з водою для запобігання надходженню повітря. У якості препарату порівняння використано мексидол у дозі 100 мг/кг [3].

Препарат порівняння мексидол і досліджувані речовини вводили у вигляді тонкодисперсної водної суспензії, стабілізованої твіном-80. Дію кожної речовини вивчали на 7 тваринах. Контрольна група отримувала ізотонічний розчин натрію хлориду. Досліджувані сполуки вводили в дозі 1/10 від LD₅₀.

Результати досліджень оброблено за допомогою сучасних



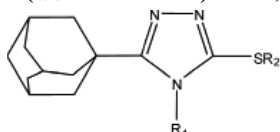
статистичних методів аналізу на персональному комп'ютері з використанням стандартного пакета програм Microsoft Office 2010 (Microsoft Excel) та «STATISTICA® for Windows 6.0». Розраховували середні арифметичні (M) та стандартні похибки середньої ($\pm m$). Достовірність міжгрупових відмінностей за даними експериментів встановлювали за допомогою t-критерію Стьюдента. Використовували 3 рівня статистичної значущості відмінностей результатів досліджень – $p < 0,05$, $p < 0,01$ та $p < 0,001$ [5,8].

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

У результаті встановлено, що досліджувані сполуки (табл. 1) та препарат порівняння по-різному впливали на тривалість життя щурів (табл. 2).

Таблиця 1

Алкілпохідні 5-(адамтан-1-іл)-4-R-1,2,4-тріазол-3-тіону



№ сполуки	R ₁	R ₂
7	метил (CH ₃)	H
6	феніл (C ₆ H ₅)	H
25	феніл (C ₆ H ₅)	C ₄ H ₉
33	метил (CH ₃)	C ₅ H ₁₁
26	феніл (C ₆ H ₅)	C ₅ H ₁₁
34	метил (CH ₃)	C ₆ H ₁₃
27	феніл (C ₆ H ₅)	C ₆ H ₁₃
28	феніл (C ₆ H ₅)	C ₇ H ₁₅
29	феніл (C ₆ H ₅)	C ₈ H ₁₇
37	метил (CH ₃)	C ₉ H ₁₉
42	метил (CH ₃)	C ₁₀ H ₂₂
31	феніл (C ₆ H ₅)	C ₁₀ H ₂₂

Встановлено, що антигіпоксична активність у ряду алкілпохідних 5-(адамтан-1-іл)-4-R-1,2,4-тріазол-3-тіону зумовлена природою замісника за N₄ атомом нітрогену ядра 1,2,4-тріазолу та довжиною вуглецевого ланцюга алкільного залишку за атомом сульфуру.

Найактивнішою була сполука 6, що є вихідною при синтезі досліджуваних алкілпохідних, її антигіпоксична активність перевищувала контроль на 169,10% ($p < 0,001$) і мексидол на 30,90% ($p < 0,001$).

Сполуки 27 та 31 проявляли антигіпоксичну активність, що перевищує контроль на 184,47% ($p < 0,01$) і 180,79% ($p < 0,05$), та перевищують активність мексидолу на 28,86 та 26,29% відповідно.

За активністю до мексидолу наближаються сполуки 33 і 34, а також варто відзначити сполуку 26, яка на 3,12% менш ефективна, ніж мексидол.

Аналіз отриманих результатів свідчить про високу антигіпоксичну активність за показником тривалості життя щурів усіх досліджуваних речовин порівняно з контролем.

У результаті виконаних досліджень виявлено нові сполуки, що за антигіпоксичною активністю перевищують препарат порівняння мексидол.

У ході аналізу залежності хімічної будови від антигіпоксичної дії встановлено певні закономірності між фармакологічною дією та хімічною структурою.

Так, збільшення вуглецевого ланцюга до шістьох атомів вуглецю у випадку наявності як метального, так і фенільного радикалів за N₄ атомом нітрогену зумовлює зростання антигіпоксичного ефекту.

Також встановлено, що заміна метильного радикалу на фенільний замісник за N₄ атомом нітрогену сприяє посиленню антигіпоксичної активності.

При переході від алільного до гексильного замісників у молекулах 3-алкілтіо-5-(адамтан-1-іл)-4-метил(феніл)-1,2,4-тріазолу спостерігають значне посилення антигіпок-

Таблиця 2

Антигіпоксична активність алкіл похідних 5-(адамтан-1-іл)-4-R-1,2,4-тріазол-3-тіону (n=7)

Сполука / Група	Доза сполуки, мг/кг	Середня тривалість життя щурів, хв	Активність відносно контролю, %	Активність відносно мексидолу, Δ%
Контроль	-	66,57±1,86	-	-22,59
Мексидол	100	86,00±2,26*	129,18	-
7	84,2	73,71±2,71	110,73	-14,29
6	357	112,57±3,69*	169,10	30,90
25	56,5	80,43±6,17**	120,82	-6,48
Контроль	-	54,29±4,45	-	-30,15
Мексидол	100	77,71±9,4*	143,16	-
33	122	78,00±5,18*	143,68	0,37
26	153	75,29±4,98*	138,68	-3,12
34	62,4	82,43±5,55*	151,84	6,07
27	132	100,14±14,95*	184,47	28,86
28	166	69,57±5,39	128,16	-10,48
29	174	55,88±6,99	102,93	-28,10
37	125	56,57±4,43	104,21	-27,21
42	182	61,43±5,98	113,16	-30,86
31	179	98,14±13,64*	180,79	26,29

Примітки: * – $p < 0,05$ відносно контролю; ** – $p < 0,05$ відносно мексидолу; n – кількість тварин у кожній групі.



сичної активності, ступінь якого залежить від замісника за N_4 атомом нітрогену (спол. 26, 27, 33, 34).

Значне зниження антигіпоксичної активності спостерігається зі зростанням вуглецевого ланцюга до гептильного, октильного та нонильного замісників у випадку як з метальним, так і фенільним замісниками (спол. 28, 29, 37). Але зростання до десяти атомів вуглецю сприяє зростанню антигіпоксичної активності.

ВИСНОВКИ

Найактивнішою серед досліджуваних сполук є 5-(адамтан-1-іл)-4-феніл-1,2,4-тріазол-3-тіон, її антигіпоксична активність перевищує контроль на 169,10% ($p < 0,001$) та мексидол на 30,90% ($p < 0,001$).

Сполуки 27 та 31 перевищують активність мексидолу на 28,86% ($p < 0,01$) та 26,29% ($p < 0,01$) відповідно.

При переході від алільного до гексильного замісників у молекулах 3-алкілтіо-5-(адамтан-1-іл)-4-метил(феніл)-1,2,4-тріазолу спостерігається значне посилення антигіпоксичної активності, ступінь якого залежить від замісника за N_4 атомом нітрогену.

Встановлено, що заміна метильного радикалу на фенільний замісник за N_4 атомом нітрогену сприяє посиленню антигіпоксичної активності.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. *Беленічев І.Ф.* Антиоксиданти: сучасні уявлення, перспективи створення / І.Ф. Беленічев, С.І. Коваленко, В.В. Дунаєв // Ліки. – 2002. – № 1–2. – С. 43–47.
2. *Бобырев В.Н.* Специфичность систем антиоксидантной защиты органов и тканей основа дифференцированной фармакотерапии антиоксидантами / В.Н. Бобырев, В.Ф. Почерняева, С.Г. Стародубцев // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2005. – Т. 57, №1. – С. 78–86.
3. *Воронина Т.А.* Антиоксидант мексидол. Основные нейрорепродуктивные эффекты и механизм действия / Т.А. Воронина // Психофармакология и биологическая наркология. – 2001. – №1. – С. 2–12.
4. *Зарубина И.В.* Молекулярная фармакология антигипоксантов / Зарубина И.В., Шабанов П.Д. – СПб., 2004. – 364 с.
5. *Лапач С.Н.* Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel / С.Н. Лапач, А.В. Чубенко, П.Н. Бабич. – [2 изд.], перераб. и доп. – К.: Морион, 2001. – 408 с.
6. Методичні вказівки по доклінічному вивченню лікарських засобів / Під ред. А.В. Стефанова. – К., 2001. – 567 с.
7. *Оковитый С.В.* Антигипоксанты / С.В. Оковитый, А.В. Смирнов // Экспер. и клин. фармакол. – 2001. – Т. 64, №3. – С. 76–80.
8. *Реброва О.Ю.* Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA / О.Ю. Реброва. – М.: МедиаСфера, 2002. – 312 с.
9. *Сейфулла Р.Д.* Спортивная фармакология: Справочник / Сейфулла Р.Д. – М.: Московская правда, 2001. – 101 с.
10. *Симаков А.А.* Современная фармакотерапия острого инфаркта миокарда / Симаков А.А. // Самар. мед. журн. – 2001. – №4. – С. 58–59.
11. *Стратиенко Е.Н.* Фармакологическая коррекция физической работоспособности в условиях гипобарической гипоксии / Стратиенко Е.Н. // Воен.-мед. журн. – 1998. – №2. – С. 31–32.

Відомості про авторів:

Пругло Є.С., к. фарм. н., асистент каф. клінічної фармації, фармакотерапії та УЕФ ФПО ЗДМУ.

Одинцова В.М., к. фарм. н., доцент каф. УЕФ ЗДМУ.

Сафонов А.А., асистент каф. токсикологічної та неорганічної хімії ЗДМУ.

Самура Б.А., д. фарм. н., професор, Заслужений діяч науки і техніки України, зав. каф. фармакотерапії НФаУ.

Панасенко О.І., д. фарм. н., професор, зав. каф. токсикологічної та неорганічної хімії ЗДМУ.

Книш Є.Г., д. фарм. н., професор, зав. каф. УЕФ ЗДМУ.

Безуглий П.А., д. фарм. н., професор каф. фармацевтичної хімії НФаУ.

Поступила в редакцію 25.03.2013 г.