



В.О. Саліонов, Є.С. Пругло, О.І. Панасенко, Є.Г. Книш

АКТОПРОТЕКТОРНА АКТИВНІСТЬ ПОХІДНИХ 2-(4-R-3-(ТІОФЕН-2-ІЛ)-4Н-1,2,4-ТРИАЗОЛ-3-ІЛТІО)АЦЕТАТНИХ КИСЛОТ

Запорізький державний медичний університет

Ключові слова: *актопротекторна активність, 1,2,4-тріазол, катіон.*

Досліджено актопротекторну активність похідних 2-(4-R-3-(тіофен-2-іл)-4Н-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)ацетатних кислот і встановлено залежність «структура-дія». Виявлено сполуки, що мають високі показники актопротекторної дії та можуть бути використані для подальшого поглибленого вивчення як потенційних актопротекторних лікарських засобів.

Актопротекторная активность производных 2-(4-r-3-(тиофен-2-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-илтио)ацетатных кислот

В.А. Салионов, Е.С. Пругло, А.И. Панасенко, Е.Г. Книш

Изучена актопротекторная активность производных 2-(4-R-3-(тиофен-2-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-илтио)ацетатных кислот и установлена зависимость «структура-действие». Обнаружены соединения, имеющие высокие показатели актопротекторного действия и могут быть использованы для дальнейшего углубленного изучения в качестве потенциальных актопротекторных лекарственных средств.

Ключевые слова: *актопротекторная активность, 1,2,4-триазол, катион.*

Actoprotective activity of 2-(4-r-3-(thiophen-2-yl)-4Н-1,2,4-triazol-3-ylthio) acetic acids

V.O. Salionov, Ye.S. Pruglo, O.I. Panasenko, E.G. Knysh

Investigated actoprotective activity of 2-(4-R-3-(thiophen-2-yl)-4Н-1,2,4-triazol-3-ylthio) acetic acid and the dependence «structure-effect» was detected. Compounds with high actoprotective effect were identified and they should be used for further in-depth study as a potential actoprotective drugs.

Key words: *actoprotective activity, 1,2,4-triazol, cation.*

Високий темп життя, притаманний сучасній людині, призводить до виснаження фізичних і психічних сил. Доволі часто для людей, особливо які мешкають у великому місті, типовим став синдром хронічної втоми, що характеризується системним зниженням захисних механізмів адаптації, імунітету, працездатності. Майже щодня цю проблему відзначають спортсмени, які виснажуються при отриманні фізичних навантажень. Основною причиною наведених симптомів є тривалі фізичні і психічні навантаження середньої і високої інтенсивності.

Для підвищення фізичної і розумової діяльності людини у звичайних і екстремальних умовах використовують препарати різного походження. Зокрема йдеться про синтетичні препарати (бемитил, томерзол, бромантан, хлодантан, АТФ-ЛОНГ, мілдронат, триметазидин, мексидол), що мають низку побічних ефектів, і більшість із них не зареєстровано в Україні [3,10]. Використовують також вітамінні препарати групи В, С, Р, Е (кардонат, вітам), препарати рослинного і тваринного походження (женьшеню, елеутерококу, ехінацеї пурпурної тощо), а також їхні пігулковані форми (імунал, екдістен), комплексні (поллентар тощо), настоянки (кардифіт, кардиотон, ідистон) [5], однак вони не характеризуються достатньою фармакологічною активністю і високою ефективністю. Крім того, їхня позитивна дія на фізичну працездатність людини виявляється лише через кілька тижнів після початку вживання, що незручно в тих випадках, коли виникає необхідність швидко усунути чи запобігти виникненню фізичної втоми.

Для вирішення даної проблеми може бути використаний новий клас мало отруйних стимуляторів працездатності – актопротектори [1,8]. Препарати цього класу не порушують функції серцево-судинної системи і зовнішнього дихання, прискорюють процес навчання і консолідацію звичок, але насамперед вони запобігають стомлюваності, стимулюють

фізичну працездатність і ККД фізичної праці без збільшення споживання кисню і теплопродукції. У цьому напрямі значну зацікавленість викликає група гетероциклічних систем, серед них важливе місце посідають малотоксичні похідні 1,2,4-тріазолу, що проявляють діуретичну, протівірусну, гіполіпідемічну, антипсихотичну та інші види активностей [6,7].

МЕТА РОБОТИ

Дослідити актопротекторну активність похідних 2-(4-R-3-(тіофен-2-іл)-4Н-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)ацетатних кислот і встановити залежність «структура-дія».

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

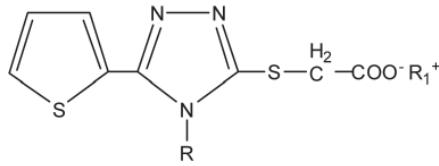
Досліди виконано на групі білих нелінійних щурів вагою 200–260 г. При вивченні актопротекторної активності використано метод примусового занурення у воду з навантаженням 10% від ваги щура [9]. Навантаження фіксували біля основи хвоста тварин. Плавання виконували до виснаження, яке фіксували після 10-секундного занурення лабораторних тварин під воду. Щурів занурювали поодиноці у ємність з шаром води 60 см. Температура води складала 24–27°C. Досліджувані сполуки та еталон порівняння рибоксин вводили внутрішньоочеревинно за 20 хвилин до початку занурення тварин у дозі 100 мг/кг [4]. Сполуки вводили в дозі 1/10 від ЛД₅₀ [2]. Час запливу реєстрували в секундах. Для порівняння використовували також контрольну групу тварин, які внутрішньоочеревинно отримували фізіологічний розчин за 20 хвилин до занурення.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

При вивченні активності похідних 2-(4-R-5-(тіофен-2-іл)-4Н-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)ацетатних кислот встановлено, що ці сполуки проявляють актопротекторну активність в інтервалі від -10,99% до 169,04% порівняно з контролем.

Таблица 1

**Структурна характеристика похідних
2-(4-R-5-(тіофен-2-іл)-4Н-1,2,4-тріазол-3-ілтію)
ацетатних кислот (1–11)**



№ з/п	№ сполук	R	R ₁ ⁺
1	1	H	морфоліній
2	2	H	піперидиній
3	3	метил	K ⁺
4	4	метил	Na ⁺
5	5	метил	морфоліній
6	6	метил	піперидиній
7	7	феніл	K ⁺
8	8	феніл	Zn ²⁺
9	9	феніл	H ₃ N(CH ₂) ₂ OH
10	10	феніл	морфоліній
11	11	феніл	піперидиній

Найбільш виражену актопротекторну дію виявляє натрій 2-(4-метил-5-(тіофен-2-іл)-4Н-1,2,4-тріазол-3-ілтію)ацетат (сполука 4), що має катіон натрію та містить по N₄ атома азоту 1,2,4-тріазолового циклу метильний замісник. Результат 169,04% перевищує результат контрольної групи більше ніж у 5 разів.

Помірну актопротекторну активність мають сполуки 3, 8 та 10 виявляючи дію в інтервалі від 49,07% до 16,87% відповідно. Серед цих сполук суттєвий актопротекторний ефект мав калій 2-(4-метил-5-(тіофен-2-іл)-4Н-1,2,4-тріазол-3-ілтію)ацетат (сполука 3), що містить метильний радикал, заміна якого на фенільний і заміна катіону калію на катіон

цинку або морфолінію супроводжувалось зменшенням дії до 17,96% (сполука 8) та 16,87% (сполука 10) відповідно.

Введення катіонів піперидинію та морфолінію в 2-(4-метил-5-(тіофен-2-іл)-4Н-1,2,4-тріазол-3-ілтію)ацетат призводить до зменшення активності на рівень до 11,15% (сполука 6) та 10,37% (сполуки 5).

За відсутності радикалу по N₄ атома азоту 1,2,4-тріазолового циклу та за наявності катіонів морфолінію або піперидинію в 2-(5-(тіофен-2-іл)-4Н-1,2,4-тріазол-3-ілтію)ацетаті результат актопротекторної дії значно зменшується до 2,94% (сполука 1) і 10,99% (сполука 2).

У ході фармакологічного скринінгу визначено, що введення катіонів калію або морфолінію в 2-(4-феніл-5-(тіофен-2-іл)-4Н-1,2,4-тріазол-3-ілтію)ацетат не давало суттєвих результатів активності. Відповідно для цих сполук отримано результати 8,67% (сполука 7) та 16,87% (сполука 10). Але при заміні катіону морфолінію на катіон піперидинію активність зростає майже в чотири рази порівняно з контрольною групою та має результат 114,09% (сполука 11). Структурну характеристику досліджуваних сполук наведено в таблиці 1, а результати дослідження актопротекторної активності наведено в таблиці 2.

Встановлено окремі закономірності залежності актопротекторної активності від хімічної структури досліджуваних сполук. Так, за відсутності радикалу за N₄ атомом азоту 1,2,4-тріазолового циклу введення катіонів морфолінію і піперидинію (сполуки 1, 2) не дає суттєвих результатів актопротекторної активності. Введення метильного радикалу в молекулу 2-(4-R-5-(тіофен-2-іл)-4Н-1,2,4-тріазол-3-ілтію)ацетату призводить до збільшення актопротекторної дії (сполуки 5, 6), а за умови введення в цю молекулу катіонів калію або натрію активність зростає в 1,5 (сполука 3) та 5 (сполука 4) разів порівняно з контролем.

Отже, при заміні метильного радикалу в молекулі

Таблица 2

Актопротекторна активність солей 2-(4-R-5-(тіофен-2-іл)-4Н-1,2,4-тріазол-3-ілтію)ацетатних кислот

Сполука/група	Середня тривалість примусового плавання щурів, М±m	Достовірність порівняно з контрольною групою	Активність відносно контролю, %	Активність відносно рибоксину, %
Контроль	92,29 ± 6,53	-	-	-23,64
1	95,00 ± 9,54	>0,05	2,94	-21,40
2	82,14 ± 5,88*	>0,05	-10,99	-32,03
3	137,57 ± 13,09	<0,05	49,07	13,83
4	248,29 ± 19,78*	<0,001	169,04	105,43
5	101,86 ± 13,91	>0,05	13,91	-15,72
6	102,57 ± 5,68	>0,05	11,15	-15,13
7	100,29 ± 5,87	>0,05	8,67	-17,02
8	108,86 ± 10,72	>0,05	10,72	-9,93
9	94,57 ± 3,75*	>0,05	2,48	-21,75
10	107,86 ± 5,33	>0,05	16,87	-10,76
11	197,57 ± 18,23*	<0,001	114,09	63,47
Рибоксин	120,86 ± 7,67	<0,05	30,96	-

Примітка: * – дані достовірні щодо рибоксину P<0,05.



2-(4-метил-5-(тіофен-2-іл)-4Н-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)ацетаті на фенільний і заміна катіонів на калій, цинк, моноетаноламоній або морфоліній не дає значних результатів активності (сполуки 7 – 8,67%, 8 – 10,72%, 9 – 2,48%, 10 – 16,87%). Але при введенні катіону піперидинію (сполука 11 – 114,09%) активність зростає більш ніж в тричі порівняно з контролем.

ВИСНОВКИ

Усі досліджувані сполуки – похідні 2-(4-*R*-5-(тіофен-2-іл)-4Н-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)ацетатної кислоти, крім піперидинію 2-(5-(тіофен-2-іл)-4Н-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)ацетату виявляють актопротекторну активність.

Найбільш виражену актопротекторну дію виявляють натрій 2-(4-метил-5-(тіофен-2-іл)-4Н-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)ацетат і піперидиній 2-(4-феніл-5-(тіофен-2-іл)-4Н-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)ацетат, активність яких перевищує дію відомого еталонного препарату.

Виявлена сполука натрій 2-(4-метил-5-(тіофен-2-іл)-4Н-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)ацетат виявляє високу актопротекторну активність та може бути використана для подальшого поглибленого вивчення як потенційний актопротекторний лікарський засіб.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Актопротекторное действие антигипоксантов тиазолоиндольного ряда / А.И. Гаврев, В.В. Марышева, П.Д. Шабанов // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2010. – Т. 73, №2. – С. 25–30.
2. Доклінічні дослідження лікарських засобів: Методичні рекомендації / За ред. член-кор. АМН України О.В. Стефанова. – К.: Авіцена, 2001. – 528 с.
3. Клинико-фармацевтические аспекты использования анаболических стероидов в спортивной медицине / Н.А. Хохлова, О.А. Жиглова, Н.В. Деркач, Т.С. Сахарова / Фармація України. Погляд у майбутнє: Мат. VII Нац. з'їзду фармацевтів України (Харків, 15–17 верес. 2010р.) – Х.: НФаУ, 2010. – Т.2. – С. 237.
4. Кныш Е. Г. Синтез, физико-химические и биологические свойства *N*- и *S*-замещенных 1,2,4-триазола: дис. ... д-ра фармац. наук / Кныш Е.Г. – Х., 1987. – 350 с.
5. Машковский М.Д. Лекарственные средства: В 2 т. – М.: ООО «Новая Волна», Издатель С.Б. Дивов, 2002. – Т. 1 – 544 с.; Т. 2 – 608 с.
6. Нейропротективна активність *S*-похідних 1,2,4-тріазолу / Р.О. Щербина, В.В. Парченко, С.В. Павлов, О.І. Панасенко, Є.Г. Книш, І.Ф. Беленічев // Запороз. мед. журн. – 2011. – Т. 13, №1. – С. 94–97.
7. Протизапальна активність *S*-похідних 5-(фуран-2-іл)-4-*R*-1,2,4-тріазол-3-іонів / В.В. Парченко, О.І. Панасенко, Є.Г. Книш, О.О. Свінтозельський, Б.А. Самура // Запороз. мед. журн. – 2009. – Т. 11, №4. – С. 100–102.
8. Скринінг актопротекторної активності в ряду нових похідних 5-*R*-тіо-тетразоло[1,5-*c*]хіназоліну / Г.І. Степанюк, О.Ю. Тозюк, О.Ю. Воскобойнік, С.І. Коваленко, Н.Г. Черноіван // Фармакологія та лікарська токсикологія. – 2012. – №5 (30). – С. 59–61.
9. Фармакологическая коррекция утомления / Ю.Г. Бобков, В.И. Виноградов, В.Ф. Катков, С.С. Лосев, А.В. Смирнов. – М.: Медицина, 1984. – 208 с.
10. Державний реєстр лікарських засобів України [Електронний ресурс] – Режим доступу: <http://www.drlz.kiev.ua>

Відомості про авторів:

Саліонов В.О., ст. лаборант каф. токсикологічної і неорганічної хімії ЗДМУ.

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

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

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

Поступила в редакцію 31.05.2013 г.