

В. М. Одинцова, Є. С. Пругло, А. С. Гоцуля, О. І. Панасенко, Є. Г. Книш

Антигіпоксична активність солей 2-(5-(адамтан-1-іл)-4Н-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)ацетатних кислот

Запорізький державний медичний університет

Ключові слова: похідні 1,2,4-тріазолу, антигіпоксична активність.

Наведено результати дослідження на антигіпоксичну активність солей 2-(5-(адамтан-1-іл)-4Н-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)ацетатних кислот. Доведено перспективність подальшого дослідження біологічної активності синтезованих сполук.

Антигіпоксическая активность солей 2-(5-(адамтан-1-ил)-4Н-1,2,4-тріазол-3-илтіо)ацетатних кислот

В. Н. Одинцова, Е. С. Пругло, А. С. Гоцуля, А. И. Панасенко, Е. Г. Книш

Приведены результаты исследований на антигіпоксическую активность солей 2-(5-(адамтан-1-ил)-4Н-1,2,4-тріазол-3-илтіо)ацетатних кислот. Доказана перспективность дальнейших исследований биологической активности синтезированных соединений.

Ключевые слова: производные 1,2,4-тріазола, антигіпоксическая активность.

Запорожский медицинский журнал. – 2014. – №2 (83). – С. 94–96

Antihypoxic activity of salts of 2-(5-(adamantane-1-yl)-4Н-1,2,4-triazole-3-ylthio) acetate acids

V. M. Odintsova, Ye. S. Pruglo, A. S. Gotsulya, O. I. Panasenko, Ye. G. Knysh

Results of the antihypoxic activity of salts of 2-(5-(adamantane-1-yl)-4Н-1,2,4-triazole-3-ylthio) acetate acid are given in the article. Promising for further studies of the biological activity of the synthesized compounds were proved.

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

Zaporozhye medical journal 2014; №2 (83): 94–96

Антигіпоксанти – група біологічно активних речовин, що покращують утилізацію організмом кисню і знижують потребу в ньому органів і тканин. Як наслідок, дають змогу запобігти чи ефективно й безпечно боротись із проявами гіпоксичних станів. Активація вільнорадикальних процесів і перекисного окислення супроводжує багато захворювань: атеросклероз і його тромбоембологічні ускладнення (інфаркт, інсульт), цукровий діабет, хронічні неспецифічні ураження легень, зниження клітинного та гуморального імунітету тощо. Антиоксиданти є обов'язковими компонентами їх комплексної терапії. Вільнорадикальні процеси нормалізуються відновленням вільних радикалів у стабільну молекулярну форму (не здатну брати участь у ланцюзі аутоокислення). Антиоксиданти або безпосередньо зв'язують вільні радикали (прямі антиоксиданти), або стимулюють антиоксидантну систему організму (непрямі антиоксиданти).

Мета роботи

Фармакологічний скринінг антигіпоксичної активності вперше синтезованих солей 2-(5-(адамтан-1-іл)-4Н-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)ацетатних кислот.

Матеріали і методи дослідження

Антигіпоксичну активність солей похідних 1,2,4-тріазолу вивчали [6] при моделюванні гіпоксії з гіперкапнією, яку відтворювали розміщенням шурів у скляних банках однакового об'єму (1330 мл). Банки герметично закрили, перевернули догори дном і розмістили у кюветі з водою для запобігання надходженню повітря. Як препарат порівняння протягом дослідження використали мексидол у дозі 100 мг/кг [3].

Препарат порівняння мексидол і досліджувані речовини

інтраперитонально вводили у вигляді водного розчину. Дію кожної речовини вивчали на 7 тваринах. Контрольна група отримувала ізотонічний розчин натрій хлориду. Сполуки вводили в дозі 1/10 від LD₅₀.

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

Результати та їх обговорення

У результаті дослідження встановили, що сполуки (табл. 1) і препарат порівняння по-різному впливали на тривалість життя шурів (табл. 2).

За результатами досліджень, всі солі 2-(5-(адамтан-1-іл)-4Н-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)ацетатних кислот, що вивчали, знижують тривалість життя шурів на 12,83–41,81%, за винятком ферум (III) 2-(5-(адамтан-1-іл)-4Н-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)ацетата, який майже не впливав на тривалість життя дослідних шурів і подовжував її на 2,21% ($p > 0,05$).

Найбільш виражено тривалість життя шурів за умов гіпоксії з гіперкапнією знижувала моноетаноламонієва сіль 2-(5-(адамтан-1-іл)-4Н-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)ацетатної кислоти на 41,81% ($p < 0,001$).

На 30,75–39,16% ($p < 0,001$) тривалість життя знижували цинкова, натрієва, метиламонієва, морфолієва, піперидинієва й амонієва солі 2-(5-(адамтан-1-іл)-4Н-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)ацетатних кислот.



Таблиця 1

Вплив солей 2-(5-адамтан-1-іл)-4H-1,2,4-тріазол-3-ілтію)ацетатних кислот на тривалість життя щурів

Сполука	Доза сполуки, мг/кг	Середня тривалість життя щурів, хв. (M±m)	Достовірність даних відносно до контролю	Активність відносно контролю, Δ%	Активність відносно мексидолу, Δ%
Контроль	-	64,57±0,81*	-	-	-25,04
Мексидол	100	86,14±1,91	<0,001	33,41	-
R^+					
Na^+	196	41,14±2,04*	<0,001	-36,28	-52,24
Ca^{2+}	58,2	56,29±0,87*	<0,001	-12,83	-34,66
Cu^{2+}	31,4	52,43±1,89*	<0,001	-18,81	-39,14
Zn^{2+}	28,2	44,71±1,97*	<0,001	-30,75	-48,09
Fe^{3+}	46,7	66,00±2,15*	>0,05	2,21	-23,38
NH_4^+	282	39,29±2,63*	<0,001	-39,16	-54,39
$CH_3NH_3^+$	201	41,86±1,61*	<0,001	-35,18	-51,41
$H_2H_2C^+-NH_3$ HO-C-C-NH ₃	303	37,57±4,36*	<0,001	-41,81	-56,38
	268	41,29±1,34*	<0,001	-36,06	-52,07
	272	41,29±0,68*	<0,001	-36,06	-52,07

Примітка: * – дані статистично значущі щодо мексидолу (p<0,05); Ad – адамтан.

Таблиця 2

Залежність тривалості життя щурів при введенні солей 2-(5-адамтан-1-іл)-4H-1,2,4-тріазол-3-ілтію)ацетатної кислоти від природи катіона

Шифр	R^+	Тривалість життя
	Na^+	↓↓↓↓
	Zn^{2+}	↓↓↓
	Ca^{2+}	↓↓
	Cu^{2+}	↓↓↓
	Fe^{3+}	↑
	NH_4^+	↓↓↓↓↓
	$CH_3NH_3^+$	↓↓↓
	$H_2H_2C^+-NH_3$ HO-C-C-NH ₃	↓↓↓↓↓
		↓↓↓↓
		↓↓↓↓

Протягом досліджень встановили певні закономірності хімічної будови та фармакологічної дії сполук.

Так, у ряду солей моноетаноламонієвої, амонієвої, натрієвої піперидинієвої, морфолінієвої, метиламонієвої, цинкової, мідної, кальцієвої та ферум (III) 2-(5-адамтан-1-іл)-4H-1,2,4-тріазол-3-ілтію)ацетатної кислоти (табл. 2) відзначають збільшення тривалості життя дослідних щурів в умовах гіпоксії з гіперкапнією.

Висновки

Солі 2-(5-адамтан-1-іл)-4H-1,2,4-тріазол-3-ілтію)ацетатних кислот не проявляють антигіпоксичної активності, зменшуючи тривалість життя дослідних тварин.

Найзначніше тривалість життя знижувала моноетаноламонієва сіль 2-(5-адамтан-1-іл)-4H-1,2,4-тріазол-3-ілтію)ацетатної кислоти – на 41,81% (p<0,001).

Протягом дослідження встановили, що моноетаноламонієва, амонієва, натрієва, піперидинієва, морфолінієва, метиламонієва, цинкова, мідна, кальцієва та ферум (III) солі 2-(5-адамтан-1-іл)-4H-1,2,4-тріазол-3-ілтію)ацетатної кислоти продовжують тривалість життя щурів в умовах гіпоксії з гіперкапнією.

Список літератури

- Беленічев І.Ф. Антиоксиданти: сучасні уявлення, перспективи створення / І.Ф. Беленічев, С.І. Коваленко, В.В. Дунаєв // Ліки. – 2002. – № 1–2. – С. 43–47.
- Бобырев В.Н. Специфичність систем антиоксидантної захисти органів и тканин – основа дифференцированной фармакотерапии антиоксидантами / В.Н. Бобырев, В.Ф. Почерняева, С.Г. Стародубцев // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2005. – Т. 57. – № 1. – С. 78–86.
- Воронина Т.А. Антиоксидант мексидол. Основные нейрнопсихотропные эффекты и механизм действия / Т.А. Воронина // Психофармакология и биологическая наркология. – 2001. – № 1. – С. 2–12.
- Зарубина И.В. Молекулярная фармакология антигіпоксантив / И.В. Зарубина, П.Д. Шабанов. – СПб. : Издательство Н-Л, 2004. – 364 с.



- Лапач С.Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel / С.Н. Лапач, А.В. Чубенко, П.Н. Бабич. – [2-е изд., перераб. и доп.]. – К. : Моррион, 2001. – 408 с.
 - Методичні вказівки по доклінічному вивченню лікарських засобів / [під ред. А.В. Стефанова]. – К., 2001. – 567 с.
 - Оковитый С.В. Антигипоксанты / С.В. Оковитый, А.В. Смирнов // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2001. – Т. 64. – № 3. – С. 76–80.
 - Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA / О.Ю. Реброва. – М. : МедиаСфера, 2002. – 312 с.
 - Сейфулла Р.Д. Спортивная фармакология : справ очник / Р.Д. Сейфулла. – М. : Московская правда, 2001. – 101 с.
 - Симаков А.А. Современная фармакотерапия острого инфаркта миокарда / А.А. Симаков // Самарский медицинский журнал. – 2001. – № 4. – С. 58–59.
 - Стратиенко Е.Н. Фармакологическая коррекция физической работоспособности в условиях гипобарической гипоксии / Е.Н. Стратиенко // Военно-медицинский журнал. – 1998. – № 2. – С. 31–32.
- References**
- Bielenichev, I. F., Kovalenko, S. I. & Dunaiev, V. V. (2002) Antyoksydanty: suchasni uiavlennia, perspektyvy stvorennia [Antioxidants: current understanding, the prospects for the creation of]. *Liky*, 1–2, 43–47 [in Ukrainian].
 - Bobyrev, V. N., Pochernyaeva, V. F. & Starodubcev, S. G. (2005) Specificnost' sistem antioksidantnoj zaschity organov i tkanej – osnova differencirovannoj farmakoterapii antioksidantami [Specificity of antioxidant defense systems of organs and tissues – the basis of differentiated pharmacotherapy antioxidants] *Ekspierimentalnaia i klinichieskaia farmakolohiia*, 57(1), 78–86 [in Russian].
 - Voronina, T. A. (2001) Antioksidant meksidol. Osnovnye nejron-psihotropnye e' ffekty i mehanizm dejstviya [Antioxidant meksidol. Basic neuron psychotropic effects and mechanism of action]. *Psikhofarmakolohiia i biolohicheskaia narkolohiia*, 1, 2–12 [in Russian].
 - Zarubina, I. V. & Shabanov, P. D. (2004) *Molekulyarnaya farmakologiya antigipoksantov [Molecular Pharmacology antihypoxants]*. Saint Petersburg: Izdatelstvo N-L [in Russian].
 - Lapach, S. N., Chubenko, A. V. & Babich, P. N. (2001) *Statisticheskie metody v mediko-biologicheskikh issledovaniyakh s ispol'zovaniem Excel [Statistical methods in biomedical research using Excel]*. Kiev: Morion [in Ukrainian].
 - Stefanova, A. V. (Ed.) (2001) *Metodychni vkazivky po doklinichnomu vyvchenniu likarskykh zasobiv [Methodological guidelines for preclinical study of drugs]* Kiev [in Ukrainian].
 - Okovytyj, S. V. & Smirnov, A. V. (2001) Antigipoksanty [Antigipoksanty]. *Ekspierimentalnaya i klinichieskaya farmakolohiya*, 64(3), 76–80 [in Russian].
 - Rebrova, O. Yu. (2002) *Statisticheskij analiz medicinskikh danykh. Primenenie paketa prikladnykh programm STATISTICA [Statistical analysis of medical data. Application application packages STATISTICA]*. Moscow: MediaSfera [in Russian].
 - Sejfulla, R. D. (2001) *Sportivnaya farmakologiya [Sports pharmacology]* Moscow: Moskovskaia Pravda [in Russian].
 - Simakov, A. A. (2001) *Sovremennaya farmakoterapiya ostrogo infarkta miokarda [Modern pharmacotherapy of acute myocardial infarction]*. *Samarskii meditsinskii zhurnal*, 4, 58–59 [in Russian].
 - Stratienko, Ye. N. (1998) *Farmakologicheskaya korrekciya fizicheskoy rabotosposobnosti v usloviyakh gipobaricheskoy gipoksii [Pharmacological correction of physical performance in conditions of hypobaric hypoxia]*. *Voенно-meditsinskii zhurnal*, 2, 31–32 [in Russian].

Відомості про авторів:

Одинцова В.М., к. фарм. н., доцент каф. фармакогнозії, фармакології та ботаніки, Запорізький державний медичний університет.
Пругло Є.С., к. фарм. н., ст. викладач каф. клінічної фармації, фармакоterapiї та УЕФ ФПО, Запорізький державний медичний університет, E-mail: pruglo@bk.ru.
Гоцула А.С., к. фарм. н., ст. викладач каф. токсикологічної та неорганічної хімії, Запорізький державний медичний університет.
Панасенко О.І., д. фарм. н., професор, зав. каф. токсикологічної та неорганічної хімії, Запорізький державний медичний університет.
Книш Є.Г., д. фарм. н., професор, зав. каф. управління та економіки фармації, медичного та фармацевтичного правознавства, Запорізький державний медичний університет.

Поступила в редакцию 12.02.2014 г.