



диуретическое действие оказывает пиперидиламид 3,5-дибром-4-аминобензолсульфонилсукцинаминовой кислоты (соед. 35), который в дозе 10,5 мг/кг, за 2 часа увеличивает диурез на 141,6%, а за 4 часа – на 208,6%. При замене пиперидилового (соед. 35) радикала на диметиламинный (соед. 21), н-бутиламинный (соед. 26), пиперидиламинный (соед. 29) заместители диуретическая активность уменьшается. Антидиуретическое действие было выявлено у соединений 22, 27, 28, 37, 38 и 39.

Таким образом, введение в молекулу 3,5-дигалоген-4-аминобензолсульфонилсукцинаминовой кислоты амидного и пиперидилового радикалов способствует проявлению наиболее выраженного диуретического действия среди всех изученных соединений.

ВЫВОДЫ

1. Производные сукцинаминовых кислот в условиях водной нагрузки оказывают разнонаправленное действие на выделительную функцию почек у белых крыс линии Вистар.

2. Среди производных 3,5-дихлор-4-аминобензолсульфонилсукцинаминовых кислот наибольшую активность обнаружило соединение 16, которое в дозе 8,0 мг/кг по диуретической активности в 1,3 раза превосходит препарат сравнения гипотиазид.

3. Среди производных 3,5-дибром-4-аминобензолсульфонилсукцинаминовых кислот наиболее активным было соединение 35, которое в дозе 10,5 мг/кг по диуретической активности превосходит в 3,25 раза гипотиазид и сопоставимо с действием фуросемида.

4. Среди изученных соединений найдены вещества, оказывающие антидиуретический эффект. Соединения 27 и 38 по антидиуретическому эффекту сопоставимы с препаратом сравнения адиурекрином.

5. Замещенные сукцинаминовых кислот являются перспективной группой соединений для дальнейшего фармакологического изучения с целью создания на их основе лекарственных препаратов с диуретическими и антидиуретическими свойствами.

ЛИТЕРАТУРА

1. Берхин Е.Б. Методы изучения влияния новых химических соединений на функцию почек // Хим.-фармац. журн. – 1977. – Т. 11, №5. – С. 3-11.

2. Глезер Г.А. Диуретики. Руководство для врачей. М.: Ин-тербук-бизнес, 1993. – 352 с.

3. Катцунг Б.Г. Базисная и клиническая фармакология: В 2-х т. – Т. 2 / Пер. с англ. – М., С. Пб.: Бино – Невский Диалект, 1998. – 670 с.

4. Машковский М.Д. Лекарственные средства. Т.1. – 14-е изд., испр. и доп. – М.: ООО «Новая волна», 2000. – 540 с.

5. Сернов Л.Н., Гацур В.В. Элементы экспериментальной фармакологии. М. – 2000. – 352 с.

6. Синтез и диуретическая активность производных (+)1,2,2-триметил-3-(2-R-4-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохиназолин-3-ил-карбамоил)-циклопентан-1-карбоновой кислоты / Е.А. Цанко, И.С. Гриценко, О.А. Красильникова и др. // Вісник фармації. – 2007., №3. – С.12-17.

7. Синтез и исследование 1-бензил-1,2,3-триазол (1H)-4,5-дикарбоновых кислот / В.А. Георгиянц, Л.А. Перехода, С.В. Плис и др. // Вісник фармації. – 2005., №2. – С.3-6.

8. Fowler S., Murray K. Torsemide: a new Loop diuretic // Amer. J. Health-Syst. Pharm. – 1995. – Vol. 52. – N16. – P.1771-1780.

Сведения об авторе: Литвинова Ольга Николаевна – доктор медицинских наук, доцент кафедры клинической лабораторной диагностики НФаУ, г.Харьков. Тел. моб. 8-097-286-37-28, Тел. дом. 8-057-706-45-05

УДК 547.192:61

В.Д. Лук'ячук², А.Г. Каплаушенко¹, С.Я. Рензяк², Є.Г. Книш¹, Д.С.Кравець², О.І. Панасенко¹ **ФАРМАКОЛОГІЧНИЙ СКРИНІНГ СОЛЕЙ 2-(5-R₁-4-R₂-1,2,4-ТРИАЗОЛІЛ-3-ТІО)АЦЕТАТНИХ КИСЛОТ НА МОДЕЛІ ГОСТРОГІПОКСИЧНОГО СИНДРОМУ**

Запорізький державний медичний університет¹
 Луганський державний медичний університет²

Ключові слова: 1,2,4-триазолі, антигіпоксична активність.

Ключевые слова: 1,2,4-триазолы, антигипоксическая активность.

Key words: 1,2,4-triazols, antihypoxia activity.

Проведено скринінгове дослідження водорозчинних солей 2-(5-R₁-4-R₂-1,2,4-триазоліл-3-тіо)ацетатних кислот як потенційних антигіпоксантів з термпротекторними властивостями. Знайдено перспективну сполуку та взаємозв'язки між будовою вивчених сполук і їх фармакологічною дією.

Проведено скринінгове дослідження водорастворимых солей 2-(5-R₁-4-R₂-1,2,4-триазоліл-3-тіо)уксусных кислот как потенциальных антигипоксантов с термпротекторными свойствами. Найдено перспективное соединение, а также взаимосвязь между строением изученных соединений и их фармакологическим эффектом.

We had made screening research of the water-soluble salts 2 (5-R₁-4-R₂-1,2,4-triazolil-3-thio)acetic acids as potential antihypoxants with thermoprotectorship properties. We have had a new perspective compound. We have positioned the ties regularity between the structure of the studied compounds and pharmacological effect.

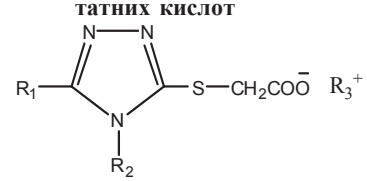
За останній час все частіше надходять повідомлення відносно випадків, екстремальних станів та захворювань гіпоксичного генезу, які дуже часто приводять до загибелі людей. Це насамперед пов'язано зі складними умовами праці на підприємствах, зокрема вугільної, хімічної промисловості, а також в металургійній галузі, де мають місце підвищена температура та зниження рівня кисню у повітрі, що вдихається.

У зв'язку із зазначеним все більшу увагу привертають дослідження [4, 5, 6, 7] вчених, які працюють над створенням високоєфективних і безпечних лікарських засобів для лікування і профілактики захворювань, в основі патогенезу яких лежить гіпоксичний синдром.

Особливим напрямком у створенні оригінальних лікарських засобів антигіпоксичного типу дії є цілеспрямований синтез речовин на основі гетероциклів, зокрема

Таблиця 1

Структура солей 2-(5-R₁-4-R₂-1,2,4-тріазоліл-3-тіо)ацетатних кислот



№ сполук	R ₁	R ₂	R ₃ ⁺
1	CH ₃	H	K
2	2-піридил	H	морфоліній
3	4-піридил	H	K
4	2-оксіхінолін-4-іл	H	морфоліній
5	C ₆ H ₄ NO ₂ -4	C ₆ H ₅	K
6	C ₆ H ₄ NO ₂ -4	C ₆ H ₅	Na
7	C ₆ H ₄ NO ₂ -4	C ₆ H ₅	морфоліній
8	4-піридил	C ₆ H ₅	морфоліній
9	4-піридил	C ₆ H ₅	піперидиній
10	4-піридил	C ₆ H ₄ CH ₃ -2	морфоліній
11	4-піридил	C ₆ H ₄ OCH ₃ -2	морфоліній

похідних 1,2,4-тріазолу. Так, серед 4-аміно і 3-тіо-1,2,4-тріазолів знайдені речовини з високими показниками антиоксидантної, антигіпоксичної, гепато- і церебропротекторної дії, протишемічної, нейротропної, протизапальної та інших видів фармакологічної активності [4, 6, 7]. Деякі з цих речовин знайшли своє застосування як оригінальні лікарські засоби.

Займаючись пошуком біологічно активних сполук в ряду 4-моно та 4,5-дизаміщених 1,2,4-тріазолу ми вважали за доцільне провести скринінгове дослідження серед нових речовин, синтезованих на кафедрі токсикологічної та неорганічної хімії Запорізького державного медичного університету як потенційних антигіпоксантів з термопротекторними властивостями, та встановити можливу закономірність між хімічною будовою і активністю, що вивчається.

МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Первинний фармакологічний аналіз знов синтезованих сполук виконано на кафедрі фармакології Луганського державного медичного університету на експериментальній моделі в якості якої слугував патологічний процес, що розвивається при одночасному впливі на білих щурів гіпоксичної гіпоксії за умов гарячого мікроклімату (t = 42-44°C). Такий екстремальний киснево-дефіцитний стан моделювали за допомогою спеціальної камери, в якій кисень витісняли шляхом подачі до камери 99% (ГОСТ 9293-74) газоподібного нітрогену, зі швидкістю 10 л/хв. протягом першої хвилини експозиції тварин та в подальшому зі швидкістю 0,5 л/хв. протягом 8 хв. [4,5].

Досліджувані сполуки (табл. 1) вводили внутрішньочеревно одноразово дослідній групі з семи безпородних щурів масою 180-210г у вигляді 1% водного розчину в дозі 100,0 мг/кг за 49 хвилин до початку моделювання досліджуваного патологічного стану відповідно до методичних вказівок Державного фармакологічного центру МОЗ України [1].

Контрольній групі тварин (гіпоксія на тлі перегрівання без лікування) вводили еквівалентний об'єм фізіологічного розчину натрій хлориду. В якості препарату порівняння, використано 2% розчин пентоксифіліну для ін'єкцій (Дарниця, Україна), високу протекторну активність якого ідентифіковано раніше [2].

Антигіпоксичну активність з термопротекторними властивостями оцінювали за такими інтегральними показниками, як виживаність тварин та клінічна картина досліджуваної форми гіпоксичного синдрому.

Статистичну обробку одержаних результатів проводили за допомогою критерію непараметричної статистики - точного методу Фішера для чотирипільної таблиці [3].

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Дослідження показали (табл. 2), що серед солей 2-(5-R₁-4-R₂-1,2,4-тріазоліл-3-тіо)ацетатних кислот (1-11, табл. 1) не виявлено речовин, що підсилюють гіпоксичні процеси, викликані умовами проведення експерименту.

Ретельний аналіз отриманих е скринінговій серії досліджень даних, дозволяє відзначити деякі закономірності відносно залежності антигіпоксичної активності від

хімічної структури сполук. Так, заміна при п'ятому атомі вуглецю ядра 1,2,4-тріазолу, відповідно, метильного радикала на 4-піридил і 2-піридинового замісника на 2-оксіхінолін-4-іл призводить до значного підсилення антигіпоксичних і термопротекторних властивостей (сполуки 1, 3 та 2, 4, відповідно). Так, морфоліній 5-(2-оксіхінолін-4-іл)-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)ацетат (сполука 4) має антигіпоксичну активність, що знаходиться на рівні препарату порівняння – петоксифіліну. Натомість досліджувана дія морфолінію 5-(4-нітрофеніл)-4-феніл-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)ацетату (сполука 7) і морфолінію 5-(4-піридил)-4-феніл-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)ацетату (сполука 8) практично не реалізується як така.

Підвищення показників досліджуваної фармакологічної активності спостерігається при переході від морфолінієвої солі 5-(4-нітрофеніл)-4-феніл-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)ацетатної кислоти (7, табл. 1, 2) до натрієвої (сполука 6) і калієвої (сполука 5) солей, а також при переході від морфолінієвої солі 5-(4-піридил)-4-феніл-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)ацетатної кислоти (сполука 8) до піперидиній 5-(4-піридил)-4-феніл-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)ацетату (сполука 9).

Збільшення антигіпоксичних і термопротекторних властивостей спостерігається також при введенні в орто-положення фенільного радикала, що з'єднаний з N₄-атомом 1,2,4-тріазолового циклу метильного замісника (сполука 10) і особливо метоксигрупи (речовина 11). Морфоліній 5-(4-піридил)-4-(2-метоксифеніл)-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)ацетат (11) за показниками протективних властивостей відносно гострої гіпоксії з гіпертермією дорівнює фармакологічній дії еталону порівняння – пентоксифіліну.

Додатковим критерієм фармакопрофілактичної ефективності досліджуваних сполук є клінічна картина гострої гіпоксичної гіпоксії у поєднанні з гіпертермією у щурів на тлі введення сполук, які відрізнялися значно більш сприятливим перебігом, ніж у контрольній групі. Так, тварини, за умов застосування речовин 4 і 11 (табл. 1, 2), більш тривало зберігали рухову активність, що проявлялася порівняно швидким пересуванням їх по камері. Причому



пришвидшене дихання у щурів цих груп рееструвалося лише на 4-5 хвилині, тоді як у контрольній групі тварин тахіпноє мало місце уже на 2-3 хвилині від початку моделювання гіпоксичного синдрому. Пригнічений стан, а також судомне посіпування м'язів кінцівок у щурів на тлі введення речовин 4 і 11 не відзначалися протягом всього часу перебування у камері. Разом з тим у контрольній групі ці зміни рееструвалися уже на 3 хвилині від початку подачі до камери азоту.

Таблиця 2

Результати первинного фармакологічного скринінгу потенційних антигіпоксантів з термопротекторними властивостями в ряду солей 2-(5-R₁-4-R₂-1,2,4-тріазоліл-3-тіо)ацетатних кислот (n=7)

Сполука	Виживання, %	Ефективність профілактики, %	P ₁	P ₂
Контроль	14,3	-	-	-
Пентоксифілін	71,5	57,2	<0,025	<0,025
1	14,3	0	>0,025	<0,025
2	14,3	0	>0,025	<0,025
3	57,2	42,9	>0,025	>0,025
4	71,5	57,2	<0,025	>0,025
5	57,2	42,9	0,025	>0,025
6	42,9	28,6	>0,025	>0,025
7	28,6	14,3	>0,025	>0,025
8	14,3	0	>0,025	<0,025
9	28,6	14,3	>0,025	>0,025
10	57,2	42,9	>0,025	>0,025
11	71,5	57,2	<0,025	>0,025

*Примітка: P₁-щодо контролю, P₂-щодо препарату порівняння.

Профілактичне застосування сполук 3, 5, 10 (табл. 1, 2) призводило до збільшення виживання тварин на 42,9%, порівняно з контрольною групою щурів. Оцінюючи клінічну картину патологічного стану, при введенні цих сполук, слід відзначити, що вона також відзначалася більш сприятливим перебігом, порівняно з контролем, однак поступалася ефекту солей 4 та 11. Так, до 4 хвилини перебування щурів у камері на тлі введення речовин 3, 5, 10, не відзначалося практично жодних ознак рухового неспокою та збудження тварин, котрі досить активно пересувалися по камері, а збільшення частоти дихання, рееструвалося у дещо пізніший термін, порівняно з контрольною групою щурів. Судомні посіпування у деяких

щурів дослідної групи спостерігалися лише на 5-6 хвилині, а у контролі - на 3 хвилині. Загибель окремих тварин, при введенні солей 3, 5, 10 наставала лише у кінці експозиції, тобто на 8 хвилині перебування тварин у камері.

Підсумовуючи одержаний експериментальний матеріал, можна зробити наступні висновки:

1. 1,2,4-тріазол-3-тіоацетат є досить перспективною молекулою, моделювання якої може бути основою для створення нових оригінальних лікарських засобів з антигіпоксичним і термопротекторним ефектами.

2. На характер гіпоксичного синдрому впливає також наявність гідроксильних чи метоксильних радикалів, з'єднаних з ароматичними або гетероциклічними системами, при п'ятому або четвертому атомах ядра 1,2,4-тріазолу.

3. Наявність катіонів калію, морфолінію або піперидинію з'єднаних з залишком тіоацетатної кислоти приводить не тільки до підвищення розчинності отриманих речовин у воді, але й до підсилення антигіпоксичного ефекту.

ЛІТЕРАТУРА

1. Доклинические исследования лекарственных средств: Под ред. А.В. Стефанова.-К., 2002. – 567 с.
2. Белоусова Л.П. Патогенетичне обґрунтування фармакокорекції гіпоксичного синдрому похідними ксантіну: Автореф. дис. ... канд. мед. наук – Одеса, 2000. – 21 с.
3. Гланц С. Медико-биологическая статистика / Пер с англ. Ю.А. Данилова, под ред. Н.Е. Бузикашвили, Д.В. Самойлова. – М.: Практика, 1999. – 459 с.
4. Лук'янчук В.Д., Рензяк С.Я., Атаманюк Д.В., Лесик Р.Б. Скринінгове дослідження тіазолотіопіранів як потенційних антигіпоксантів з термопротекторними властивостями // Ліки - 2007.6. - № 3-4. - С. 56-61.
5. Лук'янчук В.Д., Савченкова Л.В., Немитих О.Д. та ін. Пошук і експериментальне вивчення потенційних протигіпоксичних засобів // Методичні рекомендації.-ДФЦ МОЗ України, 2002. – 26 с.
6. Панасенко О.І. Синтез, перетворення, фізико-хімічні та біологічні властивості похідних 1,2,4-тріазолу: Дис. доктора фармац. наук. - К., 2005. - 396 с.
7. Пат. 20388 Україна, С 07D 413/12 А 61 К 31/41. Морфоліній 3-(4-піридил)-1,2,4-тріазоліл-5-тіоацетат, що виявляє антиоксидантну, церебропротективну та кардіопротекторну активність /Візір А.Д., Візір В.А., Дрогозов С.М., Зайченко Г.В., Лозюк Л.В., Головкін В.О., Філімонов В.І., Кечин І.Л., Книш С.Г., Панасенко О.І., Мартиновський О.О., Краснов С.І. — № 97052457; Заявл. 28.05.97; Опубл. 15.04.02, Бюл. № 4.

Відомості про авторів: В.Д. Лук'янчук – д. мед. н., професор, зав. кафедри фармакології Луганського державного медичного університету; А.Г. Каплаушенко – к. фарм. н., асистент кафедри токсикологічної та неорганічної хімії Запорізького державного медичного університету; С.Я. Рензяк – асистент кафедри фармакології Луганського державного медичного університету; Є.Г. Книш – д. фарм. н., професор, зав. кафедри УЕФ Запорізького державного медичного університету; Д.С.Кравець – к. мед. н., доцент кафедри фармакології Луганського державного медичного університету; О.І. Панасенко - д. фарм. н., професор кафедри токсикологічної та неорганічної хімії Запорізького державного медичного університету.

Адреса для листування: Каплаушенко Андрій Григорович 69035 м. Запоріжжя, проспект Маяковського, 26. Кафедра токсикологічної та неорганічної хімії. Тел. 8-(0612)-34-22-61. E-mail: kaplaushenko@ukr.net