



Є. С. Пругло, А. А. Сафонов, О. І. Панасенко, Є. Г. Книш

Актопротекторна активність похідних N-R-3-алкілтіо-5-R₁-4Н-1,2,4-тріазол-4-амінів

Запорізький державний медичний університет

Ключові слова: актопротекторна дія, похідні 1,2,4-тріазолу, структура-дія.

Вивчили актопротекторну активність N-R-3-алкілтіо-5-R₁-4Н-1,2,4-тріазол-4-амінів. Встановили, що деякі сполуки мають помірний актопротекторний ефект. Визначили окремі закономірності між структурою та фармакологічним ефектом.

Актопротекторная активность производных N-R-3-алкилтио-5-R₁-4Н-1,2,4-триазол-4-аминов

Е. С. Пругло, А. А. Сафонов, А. И. Панасенко, Е. Г. Книш

Изучили актопротекторную активность N-R-3-алкилтио-5-R₁-4Н-1,2,4-триазол-4-аминов. Установили, что некоторые соединения обладают умеренным актопротекторным эффектом. Выделили некоторые закономерности между структурой и фармакологическим эффектом.

Ключевые слова: актопротекторное действие, производные 1,2,4-триазола, структура-действие.

Actoprotective activity of derivatives of N-R-3-alkylthio-5-R₁-4Н-1,2,4-triazolo-4-amines

Ye. S. Pruhlo, A. A. Safonov, O. I. Panasenko, Ye. G. Knysh

Studied act protective activity of N-R-3-alkylthio-5-R₁-4Н-1,2,4-triazolo-4-amines. Found that some compounds have moderate act protective effect. Identified certain relationships between structure and pharmacological effect.

Key words: actoprotective action, 1,2,4-triazoles, structure-performance.

Стомлення – загальний фізіологічний процес, що супроводжує всі види активної діяльності людини. У біологічному аспекті стомлення – це тимчасове погіршення функціонального стану організму людини, що виявляється у змінах фізіологічних функцій і є захисною реакцією організму. Сучасні технології потребують від людини значних розумових і фізичних затрат. У результаті тривалої праці природно виснажуються енергетичні запаси організму, знижується як фізична, так і розумова працездатність. Ці спади особливо помітні, коли припадають на період стресових ситуацій чи збігаються з такими небажаними умовами, як переохолодження чи перегрівання. Коли відпочинок не може вирішити цієї проблеми, лікарі вдаються до спеціальних препаратів, зокрема актопротекторів.

Актопротектори – новий клас фармакологічних мало отруйних стимуляторів працездатності організму за умов гострого кисневого голодування, впливу високих температур. Актопротектори не порушують функції серцево-судинної системи і зовнішнього дихання, прискорюють процес навчання і консолідацію звичок, що сприяє кращому формуванню слідів тривалої пам'яті.

Завдяки високій відновлювальній активності актопротектори широко використовують для підсилення фізичної та розумової працездатності, прискорення різних реабілітаційних процесів після захворювань і травм.

Створення нових вітчизняних актопротекторних засобів, котрі стимулювали б працездатність організму та не мали побічних дій, є одним з основних завдань сучасної фармації.

Для цього дослідили фармакологічну дію похідних 1,2,4-тріазолу, що відомі за біологічною активністю [1,3,4,6–10,12].

Мета роботи

Виявити сполуки з актопротекторною активністю серед похідних 1,2,4-тріазолу та встановити закономірності їхньої фармакологічної дії та хімічної структури.

Матеріали і методи дослідження

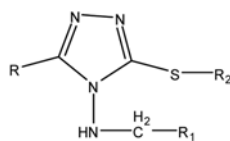
Дослідження виконали на групі білих нелінійних щурів вагою 200–260 г. Під час вивчення актопротекторної активності використали метод примусового плавання [2] з навантаженням, що становить 10% від ваги щурів. Навантаження фіксували біля основи хвоста тварин. Плавання проводили до виснаження, котре фіксували після 10-секундного занурення лабораторних тварин під воду. Щурів поодиноці занурювали в ємність великого розміру із шаром води більше ніж 60 см. Температура води становила 24–27°C. Досліджувані сполуки, а також еталон порівняння (рибоксин) вводили внутрішньочеревно за 20 хвилин до початку занурення тварин у дозі 100 мг/кг (розчин для ін'єкцій 20 мг/мл, «Дарниця», Україна) [14]. Сполуки вводили у дозі 1/10 від ЛД₅₀ [13]. Час запливу реєстрували в секундах. Для порівняння використовували також контрольну групу тварин, які внутрішньочеревно отримували фізіологічний розчин за 20 хвилин до занурення.

Досліджувані похідні 1,2,4-тріазолу (табл. 1) синтезовано в лабораторії органічного синтезу кафедри токсикологічної і неорганічної хімії Запорізького державного медичного університету під керівництвом проф. О.І. Панасенка та проф. Є.Г. Книша.

Результати досліджень опрацювали 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».

Таблиця 1

Похідні N-R-3-алкілтіо-5-R₁-4H-1,2,4-тріазол-4-аміни



Шифр	R	R ₁	R ₂	Брутто-формула
ПКС 58	піридин-3-іл	C ₆ H ₄ -4-Cl	H	C ₁₄ H ₁₂ ClN ₅ S
ПКС 63	піридин-3-іл	C ₆ H ₄ -4-Cl	C ₈ H ₁₇ -H	C ₂₂ H ₂₈ ClN ₅ S
ПКС 64	піридин-3-іл	C ₆ H ₄ -4-Cl	C ₄ H ₉ -H	C ₁₈ H ₂₀ ClN ₅ S
ПКС 81	піридин-3-іл	фуран-2-іл	H	C ₁₂ H ₁₁ N ₅ OS
ПКС 87	піридин-3-іл	фуран-2-іл	C ₄ H ₉ -H	C ₁₆ H ₁₉ N ₅ OS
ПКС 88	піридин-3-іл	фуран-2-іл	C ₅ H ₁₁ -H	C ₁₇ H ₂₁ N ₅ OS
ПКС 57	піридин-4-іл	C ₆ H ₄ -4-Cl	C ₈ H ₁₇ -H	C ₂₂ H ₂₈ ClN ₅ S
ПКС 76	піридин-4-іл	фуран-2-іл	H	C ₁₂ H ₁₁ N ₅ OS

Розраховували середні арифметичні (M) та стандартні похибки середньої (±m). Статистичну значущість міжгрупових відмінностей за даними експериментів встановили за допомогою t-критерію Стюдента. Використовували три рівні статистичної значущості відмінностей результатів досліджень – p<0,05, p<0,01 та p<0,001 [4,6].

Результати та їх обговорення

За результатами скринінгових досліджень, серед восьми досліджуваних алкілпохідних 1,2,4-тріазолу одна сполука мала актопротекторну активність (спол. 64, P>0,05 збільшення активності на 13,80%) (табл. 2).

Більшість сполук знижували рівень працездатності дослідних тварин на 6,59–48,75%. Так, найбільш виражене зниження працездатності встановили під час застосування сполуки 57 (p<0,05) на 48,75%, що може вказувати на його заспокійливу дію.

Сполуки 87 і 88 знижували працездатність на 11,30 і 10,85% (p>0,05 і p<0,05 відповідно).

За даними дослідження встановили деякі закономірності хімічної структури і фармакологічної активності (табл. 3).

Таблиця 2

Актопротекторна активність похідних N-R-3-алкілтіо-5-R₁-4H-1,2,4-тріазол-4-аміни

№ з/п	Код сполуки / група	Середня тривалість примусового плавання щурів, M±m	P	Співвідношення у порівнянні з контрольною групою, Δ%
1.	Контроль навантаження + фізіологічний розчин	240,29±12,73	>0,05	
2.	Навантаження + рибоксин	296±9,70	<0,05	23,19
3.	Навантаження + сполука 87	213,14±12,33	>0,05	-11,30
4.	Навантаження + сполука 63	246,86±23,79	>0,05	2,73
5.	Контроль навантаження + фізіологічний розчин	227,71±8,70	>0,05	
6.	Навантаження + рибоксин	278±23,64	>0,05	22,08
7.	Навантаження + сполука 58	212,71±16,01	>0,05	-6,59
8.	Навантаження + сполука 64	259,14±14,13	>0,05	13,80
9.	Навантаження + сполука 81	208,71±19,48	>0,05	-8,34
10.	Навантаження + сполука 76	183,29±12,02	<0,05	-19,51
11.	Навантаження + сполука 88	203,00±21,11	>0,05	-10,85
12.	Навантаження + сполука 57	116,71±8,04	>0,05	-48,75

Таблиця 3

Залежність хімічної структури від фармакологічної дії

Сполука	Замісник за С5 положенням	Замісник за N4 положенням, поєднаний із аміногрупою	Замісник за S положенням	Ефект
ПКС 58	піридин-3-іл	4-хлорбензил	H	↑
ПКС 63			C ₈ H ₁₇ -H	↑↑
ПКС 64			C ₄ H ₉ -H	↑↑↑
ПКС 81	піридин-3-іл	фуран-2-ілметил	H	↑↑↑
ПКС 87			C ₄ H ₉ -H	↑
ПКС 88			C ₅ H ₁₁ -H	↑↑

Примітка: ↑ – ефективність щодо відповідного замісника.

Так, у ряду від 4-((4-хлорбензил)аміно)-5-(піридин-3-іл)-4H-1,2,4-тріазол-3-тіолу до 3-(бутилтіо)-N-(4-хлорбензил)-5-(піридин-3-іл)-4H-1,2,4-тріазол-4-аміну та 3-(октилтіо)-N-(4-хлорбензил)-5-(піридин-3-іл)-4H-1,2,4-тріазол-4-аміну пригнічення працездатності не виявили. Під час введення за N₄-положенням фуран-2-ілметильного замісника, що поєднаний з аміногрупою, відбувається пригнічення працездатності.

Висновки

Досліджувані сполуки похідні 5-гетерил-4-(R-аміно)-1,2,4-тріазол-3-тіолів майже не виявляють актопротекторної активності.

Найбільш виражену актопротекторну дію серед досліджуваних сполук виявляє 3-(бутилтіо)-N-(4-хлорбензил)-5-(піридин-3-іл)-4H-1,2,4-тріазол-4-амін, активність якого не перевищує дію рибоксину.

Список літератури

1. Антиоксидантна активність деяких похідних 1,2,4-тріазолу при експериментальній гіперліпемії / Є.С. Пругло, І.М. Білай, А.Г. Каплаушенко, В.В. Парченко, А.С. Гоцуля, Т.С. Гоцуля // Фармацевтичний часопис. – Тернопіль, 2010. – Вип. 1 (10). – С. 61–65.
2. Бобков Ю.Г. Фармакологическая коррекция утомления / Ю.Г. Бобков, В.И. Виноградов, В.Ф. Катков, С.С. Лосев, А.В. Смирнов. – М.: Медицина, 1984. – 208 с.
3. Вивчення впливу на функцію нирок S-похідних 5-(фуран-2-іл)-4-R₁-1,2,4-тріазол-3-тіонів / В.В. Парченко, О.І. Панасенко, Є.Г. Книш, Б.П. Зоря // Запороз. мед. журн. – 2007. – №6. – С. 117–119.
4. Вплив S-похідних 4-R-5-R₁-1,2,4-тріазол-3-тіону на видільну функцію нирок при експериментальній гіперліпемії / Пругло Є.С., Білай І.М., Щербина Р.О., Каплаушенко А.Г., Парченко В.В. // Фармацевтичний журнал. – 2010. – №6. – С. 62–67.
5. Лапач С. Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel / С.Н. Лапач, А.В. Чубенко, П.Н. Бабич. – К.: Морион, 2001. – 408 с.
6. Нейропротективна активність S-похідних 1,2,4-тріазолу / Р.О. Щербина, В.В. Парченко, С.В. Павлов, О.І. Панасенко, Е.Г. Книш, І.Ф. Беленічев // Запороз. мед. журн. – 2011. – Т. 13, №1. – С. 94–97.
7. Нейротропна активність S-похідних 5-(фуран-2-іл)-4-R-1,2,4-тріазол-3-тіонів / В.В. Парченко, О.І. Панасенко, Є.Г. Книш, О.О. Свінтозельський, Б.А. Самура // Фармацевтичний часопис. – Тернопіль, 2009. – Вип 3 (9). – С. 34–37.
8. Пат. 1263 Україна, С07D 239/66(2006.01), А61К 31/513(2006.01), А61Р 37/02(2006.01). Хлоргідрат-2-(диетиламіно)-етил-5-ізопропилтіобарбітурової кислоти, яка володіє антигіпоксичною і актопротекторною дією / Богатський О.В., Андронаті С.А., Літвінова Л.О., Соболева С.Г., Денисенко Р.В., Шмар'ян М.І., Полякова М.О., Силівра В.А. – Заяв. 23.12.1993/SU; Опубл. 30.12.1993, бюл. № 3/1993
9. Пат. 77604 Україна, С07D 249/00, А61К 31/00. Похідна 1,2,4-тріазолу, яка проявляє актопротекторну активність / Книш Є.Г., Панасенко О.І., Пругло Є.С., Сафонов А.А., Щербина Р.О., Одинцова В.М., Бігдан О.А., Парченко В.В., Каплаушенко А.Г. – Заяв. 02.07.2012; Опубл. 25.02.2013, бюл. № 4/2013.
10. Протизапальна активність S-похідних 5-(фуран-2-іл)-4-R-1,2,4-тріазол-3-тіонів / 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.
11. Реброва О. Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA / О.Ю. Реброва. – М.: МедиаСфера, 2002. – 312 с.
12. Синтез, фізико-хімічні властивості та протисудомна активність 2-[5-(фуран-2-іл)-4R₁-1,2,4-тріазол-3-ілтіо]-1-арилетанонів / Парченко В.В., Книш Є.Г., Панасенко О.І., Самура І.Б., Літовченко А.Л., Самура Б.А. // Актуальні питання фармац. та мед. науки та практики: Зб. наук. ст. – Запоріжжя, 2007. – Вип. XX, – С. 150–154.
13. Доклінічні дослідження лікарських засобів: Метод. реком. / За ред. член-кор. АМН України О.В. Стефанова. – К.: Авіцена, 2001. – 528 с.
14. Книш Е. Г. Синтез, физико-химические и биологические свойства N- и S-замещенных 1,2,4-триазола: дис. ... д-ра фарм. наук / Книш Е.Г. – Х., 1987. – 350 с.

Відомості про авторів:

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

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

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.

Надійшла в редакцію 12.06.2013 р.