
СПІВЗАСНОВНИКИ

Національна академія медичних наук України •
Державна установа «Інститут фармакології та токсикології
Національної академії медичних наук України» •
Державне підприємство «Державний експертний центр
Міністерства охорони здоров'я України» •
Всеукраїнська громадська організація «Асоціація фармакологів України»

ФАРМАКОЛОГІЯ ТА ЛІКАРСЬКА ТОКСИКОЛОГІЯ PHARMACOLOGY AND DRUG TOXICOLOGY

Науково-практичне видання

Журнал заснований у серпні 2007 р.
Виходить 1 раз на 2 місяці

№ 4–5(50)/2016

ЗМІСТ

ОГЛЯДИ

- Бухтіарова Т. А., Губський Ю. І.* «Ліки-сироти» на основі нових молекулярних субстанцій, схвалені FDA у 2011–2015 роках (аналітичний огляд) 3
- Гладких Ф. В., Степанюк Н. Г.* Вінборон: перший український гастропротектор – агоніст ванілоїдних рецепторів (TRPV1) 20

СУЧАСНІ АСПЕКТИ НЕЙРОФАРМАКОЛОГІЇ

- Каврайський Д. П., Штриголь С. Ю., Цивунін В. В., Георгіянц В. А.* Гостра токсичність та ефективність 1-(4-метоксифеніл)-5-(2-[4-(4-метоксифеніл)піперазин-1-іл]-2-оксоетил)-1,5-дигідро-4Н-піразоло[3,4-D]піридин-4-ону на моделі пентилентетразолового кіндлінгу в мишей 30
- Мироненко С. І., Піняжко О. Р., Лесик Р. Б.* Вплив оригінальних похідних 4-тіазолідинону: Les-1205 та Les-2658, леветирацетаму та діазепаму на поведінку умовно-рефлекторного активного уникнення в щурів 35
- Сліпченко Т. Д., Штриголь С. Ю., Кудіна О. В., Таран А. В., Рубан О. А.* Порівняльне доклінічне дослідження психотропних властивостей препаратів шоломниці байкальської 41

У НАУКОВИХ ЛАБОРАТОРІЯХ

- Білай І. М., Цис О. В., Михайлюк Є. О., Коваленко С. І., Шабельник К. П.* Дослідження актопротекторної активності похідних 1,2,4-тріазолу в експерименті 50
- Дринь Д. О., Мельник М. І., Соловйов А. І., Прилуцький Ю. І., Жолос О. В.* Вуглецеві наночастинки як новітні блокатори мускаринових катіонних струмів у міоцитах тонкого кишечника 55
- Кононенко А. Г., Кравченко В. М.* Вплив спиртової настойки листця ряски малої на морфологічний стан щитоподібної залози за експериментального гіпотиреозу 62
-

І. М. Білай, О. В. Цис, Є. О. Михайлюк,
С. І. Коваленко, К. П. Шабельник

Дослідження актопротекторної активності похідних 1,2,4-триазолу в експерименті

Запорізький державний медичний університет

Ключові слова: актопротекторна активність, похідні 1,2,4-триазолу

Сучасна людина кожного дня знаходиться під впливом різноманітних екстремальних факторів, зокрема, надмірних навантажень, психоемоційної напруги, порушень добової періодичності сну та інших [1]. Усе це призводить до стресових перенавантажень, що в подальшому може призвести до різноманітних соматичних, неврологічних та психічних захворювань. З метою попередження останніх було створено новий клас препаратів – актопротектори, основними властивостями яких є збереження, підтримання та збільшення фізичної працездатності в звичайних та ускладнених (екстремальних) умовах [2]. Актопротектори є препаратами, які підвищують розумову працездатність та стійкість організму до фізичних напружень без збільшення споживання кисню. Також вони розглядаються як підклас адаптогенів, які мають збільшувати фізичну працездатність [3].

Основними механізмами реалізації актопротекторного ефекту є оптимізація енергозабезпечення за рахунок підвищення інтенсивності енергетично вигідних метаболічних процесів та нормалізації енергетичного балансу клітини, збільшення вуглеводного резерву органів, посилення білосинтетичних процесів у м'язах. Одним з основних механізмів дії актопротекторних засобів, який викликає велику зацікавленість з боку дослідників усього світу, є антигіпоксичний ефект. Гіпоксія являє собою патологічний стан, при якому відбувається порушення окиснення субстратів у тканинах організму через ускладнення чи блокування транспорту електронів у «дихальному ланцюзі».

Подібні форми порушень спостерігаються при широкому спектрі захворювань (різноманітних формах дихальної та серцево-судинної недостатності, крововтратах, ішемії міокарда, порушеннях мозкового та периферичного кровообігу та ін.). Антигіпоксичний ефект актопротекторних лікарських засобів полягає в перебудові обмінних процесів, що визначають енергозабезпечення тканин, зменшення гіперкапнії, гальмування процесів переокиснення ліпідів клітинних мембран та, як наслідок, посилення антиоксидантного захисту [1, 4–5].

Натепер, згідно з даними літератури, арсенал актопротекторів значно обмежений, а для наявних препаратів характерні побічні ефекти: головний біль, диспепсичні явища, гастралгія, надмірна психоактивна дія, порушення сну та інші [6].

Аналіз сучасних джерел літератури вказує на перспективність пошуку лікарських засобів з актопротекторною активністю серед похідних 1,2,4-триазолу, зокрема за рахунок антиоксидантної, антигіпоксичної та інших видів фармакологічної дії [4, 6]. Особливо велике значення при цьому мають дослідження з біодоступності, фармакологічної активності та токсичності хімічних сполук [5, 7].

Мета дослідження – виявити наявність та величину актопротекторного ефекту в похідних 1,2,4-триазолу, визначити сполуки-лідери для поглибленого вивчення їхніх фармакологічних властивостей.

Матеріали та методи. Для вивчення актопротекторної активності використовували білих лабораторних щурів-самців лінії Вістар масою 180–200 г. Були сформовані 10 груп по 7 лабораторних тварин: 1–9 групи, яким вводи-

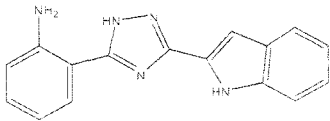
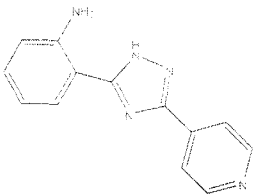
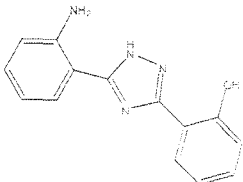
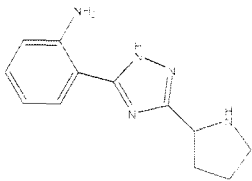
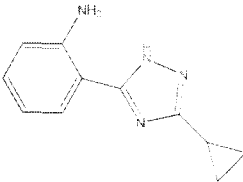
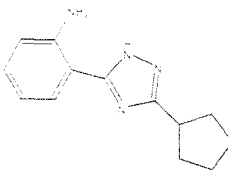
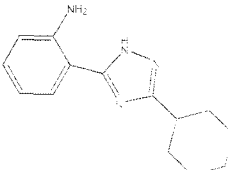
ли досліджували речовини – похідні 1,2,4-триазолу (табл. 1) у вигляді 10 % суспензії внутрішньоочеревинно в дозі 1/10 LD₅₀; 10 груп вводили рибоксин у дозі 100 мг/кг у вигляді 10 % розчину (внутрішньоочеревинно).

Використовуючи експериментальні дані попередніх досліджень з вивчення

актопротекторної дії, як препарат порівняння був обраний рибоксин, який стимулював механізми біохімічної адаптації до фізичного навантаження та підвищував питому вагу окиснювального метаболізму. Це, у свою чергу, створювало умови для продукції енергії за рахунок субстратів ліпідної природи та

Таблиця 1

Структура досліджуваних похідних 1,2,4-триазолу

Шифр сполуки	Структурна формула	LD ₅₀ , мг/кг
ВК-32		2090
ПК-282		3340
ПК-293		1520
ПК-297		1060
ПК-354		1131
ПК-370		1250
ПК-372		1660

Тривалість плавання щурів під впливом похідних 1,2,4-триазолу, $M \pm m$

Група	Тривалість плавання, с		Збільшення тривалості плавання, %
	до введення сполук	після введення сполук	
ВК 32	903,6 ± 91,2	1482,0 ± 133,2*	63,96
ПК 274	749,4 ± 63,6	1070,4 ± 97,2*	42,80
ПК 282	745,8 ± 72,6	920,4 ± 89,4	23,40
ПК 293	756,0 ± 34,2	1275,0 ± 89,4*	68,68
ПК 297	741,6 ± 34,8	1090,8 ± 120,0*	47,12
ПК 354	924,6 ± 53,4	1188,6 ± 61,8*	28,52
ПК 369	894,0 ± 49,8	922,8 ± 43,8	3,24
ПК 370	1060,2 ± 81,6	1068,0 ± 76,2	0,76
ПК 372	899,4 ± 51,6	927,6 ± 54,6	3,15
Рибоксин	886,8 ± 52,2	1096,2 ± 33,6*	23,63

Примітка. *Достовірність відмінностей відносно групи вихідних показників, $p < 0,05$.

захищало вуглеводні резерви організму для підтримки енергетики мозку [8].

Для оцінки актопротекторної дії досліджуваних речовин використовували метод примусового плавання тварин з навантаженням 6 % від маси тіла. Плавання здійснювали до повної втоми тварин, на що вказувало 10-секундне занурення лабораторних тварин під воду. Щурів занурювали в ємність з шаром води 80 см та температурою 30–32 °С. Препарат порівняння рибоксин та досліджувані речовини вводили одноразово за 20 хв до початку плавання. Тривалість плавання реєстрували в секундах та порівнювали показники тривалості плавання до та після введення досліджуваних сполук та препарату порівняння [9].

Досліджувані речовини були синтезовані на кафедрі органічної та біоорганічної хімії Запорізького державного медичного університету під керівництвом професора С. І. Коваленко та віднесені до IV класу токсичності за Сидоровим.

Статистичну обробку результатів проводили за допомогою програми Statistica 7.0. Визначення достовірності міжгрупових відмінностей встановлювали за допомогою t-критерію Стьюдента. Відмінності вважали статистично значимими при $P < 0,05$.

При виконанні експерименту, схваленого комісією з біоетики, дотримували-

ся правил і норм Європейської конвенції «Про захист хребетних тварин, що використовуються для експериментів або в інших наукових цілях» (м. Страсбург, 1986 р.) та Директиви Європейського Союзу 2010/10/63 EU щодо експериментів на тваринах.

Результати та їх обговорення. У ході проведених досліджень було виявлено (табл. 2), що найсуттєвіше підвищувалась тривалість плавання щурів після введення речовин ПК-293 та ВК-32 (на 68,68 та 63,96 % відповідно). У той самий час при введенні речовин ПК-297 та ПК-274 спостерігали помірне збільшення тривалості плавання тварин на 47,12 та 42,8 % відповідно щодо фонового вихідного показника. Сполука ПК-354 проявляла слабку актопротекторну активність, збільшуючи тривалість плавання на 28,52 %. Варто відмітити, що метаболітотропний препарат порівняння рибоксин збільшував тривалість плавання на 23,63 %.

Встановлено, що додавання 2-гідроксифенільного радикала по 3-му положенню триазолового ядра призводило до збільшення актопротекторної активності в речовини ПК-293. Наявність актопротекторної дії досліджуваних сполук ймовірно пов'язана з метаболітотропною активністю похідних 1,2,4-триазолу, формуванням більш стійкого метаболічного гомеостазу при виконанні фізичної роботи.

Висновки

Проведені дослідження довели перспективність класу похідних 1,2,4-триазолу як нових ефективних та малотоксичних речовин з актопротекторною активністю. Найактивнішими виявилися

сполуки ПК-293 та ВК-32, які за актопротекторною дією переважали препарат порівняння рибоксин у 3 рази та були рекомендовані для подальших поглиблених фармакологічних досліджень.

1. Малахов В. А. Актопротекторы / В. А. Малахов, Е. С. Ромелашвили // Неврология. – 2011. – № 4 (360). – С. 39–42.
2. Oliynyk S. Actoprotective effect of ginseng: improving mental and physical performance / S. Oliynyk, S. Oh // J Ginseng Res. – 2013. – № 37 (2). – P. 144–66.
3. Лук'яничук В. Д. Актопротектори: фармакологія та фармакотерапія / В. Д. Лук'яничук, І. В. Сімонова // Фармакологія та лікарська токсикологія. – 2015. – № 2 (43). – С. 14–26.
4. Гаврев А. И. Актопротекторное действие антигипоксантов триазолоиндольного ряда / А. И. Гаврев, В. В. Марышева, П. Д. Шабанов // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2010. – № 2 (73). – С. 25–30.
5. Kucheryavyi Yu. M. Synthesis of 5-R-4-R1-3-alkylthio-1,2,4-triazoles and study influence of their adsorption ability on the results of toxicity and anti-hypoxic activity / Yu. M. Kucheryavyi, A. G. Karlaushenko, A. S. Korzhova // The Pharma Innovation – Journal. – 2014. – № 1 (3). – P. 69–73.
6. Щербак М. О. Вплив адсорбційних властивостей 3-алкілтіо-5-(2-,3-,4-нітрофеніл)-4-аміно-1,2,4-триазолів на їх токсичність та актопротекторну активність / М. О. Щербак, А. Г. Каплаушенко // Український біофармацевтичний журнал. – 2014. – № 2 (31). – С. 68–72.
7. Руда Н. В. Актопротекторное действие калиевой соли 2-глицино-3-хлор-1,4-нафтохинона в условиях экспериментальной гипокнезии / Н. В. Руда, Г. И. Степанюк, О. П. Драчук // Curierul medical. – 2013. – № 1 (56). – С. 25–29.
8. Белай И. М. Влияние ацифена, ноотропила и рибоксина на биоэнергетические процессы и физическую работоспособность (экспериментальное исследование) : автореф. дис. на соискание учен. степени канд. мед. наук / И. М. Белай. – Москва, 1987. – 15 с.
9. Доклінічні дослідження лікарських засобів (методичні рекомендації); за ред. О. В. Стефанова. – Київ : ВД «Авіцена», 2001. – 528 с.

І. М. Білай, О. В. Цис, Є. О. Михайлюк, С. І. Коваленко, К. П. Шабельник **Дослідження актопротекторної активності похідних 1,2,4-триазолу в експерименті**

Мета дослідження – виявити наявність та величину актопротекторного ефекту в похідних 1,2,4-триазолу, визначити сполуки-лідери для поглибленого вивчення їхніх фармакологічних властивостей.

Досліди проводили на білих лабораторних щурах-самцях лінії Вістар масою 180–200 г. Для оцінки актопротекторної дії досліджуваних сполук використовували метод примусового плавання тварин у воді (30–32 °С) з навантаженням 6 % від маси тіла. Реєстрували тривалість плавання тварин до повної втоми, на що вказувало занурення їх під воду протягом 10 с.

У ході проведених досліджень було виявлено, що найсуттєвіше збільшувалася тривалість плавання щурів після введення речовин ПК-293 та ВК-32 (на 68,68 та 63,96% відповідно). У той самий час при введенні речовин ПК-297 та ПК-274 спостерігали помірне збільшення тривалості плавання тварин на 47,12 та 42,8 % відповідно порівняно з фоновими (вихідними) показниками. Сполука ПК-354 проявляла слабку актопротекторну активність, збільшуючи тривалість плавання на 28,52 %. Препарат порівняння рибоксин збільшував тривалість плавання на 23,63 %.

Таким чином, проведені дослідження довели перспективність класу похідних 1,2,4-триазолу як нових високоефективних та малотоксичних речовин з актопротекторною активністю. Найактивнішими виявилися сполуки ПК-293 та ВК-32, які за актопротекторною дією переважали препарат порівняння рибоксин у 3 рази та були рекомендовані для подальших поглиблених фармакологічних досліджень.

Ключові слова: актопротекторна активність, похідні 1,2,4-триазолу

И. М. Белай, А. В. Цис, Е. О. Михайлюк, С. И. Коваленко, К. П. Шабельник **Исследование актопротекторной активности производных 1,2,4-триазола в эксперименте**

Цель исследования – выявить наличие и величину актопротекторного эффекта производных 1,2,4-триазола, определить соединения-лидеры для углубленного изучения их фармакологических свойств.

Исследование проводили на белых лабораторных крысах-самцах линии Вистар массой 180–200 г. Для оценки актопротекторного действия исследуемых соединений использовали метод принуди-

тельного плавания животных в воде (30–32 °C) с нагрузкой 6 % от массы тела. Регистрировали длительность плавания животных до полного утомления, на что указывало погружение животных под воду в течение 10 с.

В ходе проведенных исследований было выявлено, что наиболее существенно увеличивалась длительность плавания крыс после введения веществ ПК-293 и ВК-32 (на 68,68 и 63,96% соответственно). При введении веществ ПК-297 и ПК-274 наблюдали умеренное увеличение продолжительности плавания животных – на 47,12 и 42,8% соответственно по отношению к фоновым (исходным) показателям. Соединение ПК-354 проявляло слабую актопротекторную активность, увеличивая длительность плавания на 28,52 %. Препарат сравнения рибоксин увеличивал продолжительность плавания на 23,63 %.

Таким образом, проведенные исследования доказали перспективность класса 1,2,4-триазола как новых высокоэффективных и малотоксичных веществ с актопротекторной активностью.

Наиболее активными оказались вещества ПК-239 и ВК-32, которые по актопротекторной активности превосходили препарат сравнения рибоксин в 3 раза и были рекомендованы для дальнейших углубленных фармакологических исследований.

Ключевые слова: актопротекторная активность, производные 1,2,4-триазола

I. M. Bilay, O. V. Tsys, E. O. Mykhailiuk, S. I. Kovalenko, K. P. Shabelnik
Actoprotective activity of 1,2,4-triazole derivatives in experiment

The aim of work was to identify the presence and value of actoprotective effect of derivatives of 1,2,4-triazole and to mark the compound-leader for future in-depth study of pharmacological properties.

Experiment was performed on white Vistar rats-males with weigh 180–200 g. It was used a method of forced swimming in water (30–32 °C) with a load of 6 % of body weight of the animal to evaluate actoprotective activity of compounds. Swimming performed to fatigue, which were fixed after a 10-second immersion of laboratory animals under the water.

The results of experiment revealed that the most significant increase of endurance was recorded in rats with the introduction of substances PC-293 and VC-32, which prolonged the duration of swimming by 68.68 and 63.96 %, respectively. At the same time, the administration of substances PC-297 and PC-274 led to moderate increase of swimming duration – on the 47.12 and 42.8 % respectively, compared with the background (initial) values. PC-354 showed weak activity, increasing of swimming duration by 28.52 %. It is worth noting that comparison drug - riboxinum increased the duration of swimming on 23.63 %.

Thus, conducted study proved that the derivatives of 1,2,4-triazole are promising as a new high effective and low-toxic substances with actoprotective activity. The most active compounds were the substances PC-239 and VC-32, which were 3 times superior to comparison drug riboxinum as actoprotectors and recommended for further in-depth pharmacological studies.

Key words: actoprotective activity, 1,2,4-triazole derivatives

Надійшла: 7 липня 2016 р.

Контактна особа: Білай І. М., доктор медичних наук, професор, кафедра клінічної фармації, фармакотерапії та УЕФ ФПО, Запорізький державний медичний університет, буд. 26, просп. Маяковського, м. Запоріжжя, 69035. Тел.: + 38 0 96 795 98 28. Електронна пошта: belay_im@mail.ru