

Ю. Г. Самелюк, І. Ф. Беленічев, А. В. Абрамов, Н. В. Бухтіярова,
С. А. Моргунцова, С. В. Павлов, А. Г. Каплаушенко

Дослідження нейропротекторної активності пропіл 2-(5-(3,4,5-триметоксифеніл)-1Н-1,2,4- тріазол-3-ілтіо)ацетімідату гідрохлориду

Запорізький державний медичний університет

Ключові слова: 1,2,4-тріазол, ацетімідати, нейропротекторна активність

Останніми роками відзначається ріст поширеності судинних захворювань, у тому числі гострих порушень мозкового кровообігу. Ішемічне ураження головного мозку супроводжується важкими неврологічними розладами, такими як порушення когнітивних, моторних, вербальних та інших функцій ЦНС [1–4]. Щорічно в світі переносять інсульт близько 6 млн осіб. Спостерігається збільшення поширеності інсульту в осіб працездатного віку – до 65 років. Згідно з міжнародними епідеміологічним дослідженням (World Development Report), у світі від інсульту щорічно вмирає 4,7 млн осіб. У більшості країн інсульт посідає 2–3 місце в структурі загальної смертності населення, в Україні – друге, поступаючись лише кардіоваскулярній патології. Інсульт посідає перше місце як причина стійкої втрати працездатності. Серед усіх видів інсультів переважають ішемічні ураження мозку [5].

При ішемічному ураженні мозку в результаті зменшення мозкового кровотоку відбувається порушення функції дихального ланцюга мітохондрій та енергетичного обміну, глутаматна «ексайтотоксичність», порушення іонного гомеостазу клітини з підвищенням внутрішньоклітинного вмісту іонів кальцію, лактат-ацидозом, активацією внутрішньоклітинних ферментів, підвищенням синтезу NO, розвитком оксидативного стресу, експресією генів, аноксичною деполаризацією мембран і смертю клітини [1–7].

Тому пошук засобів фармакологічної корекції цих порушень, а також пре-

паратів, що знижують ступінь нейродегенерації при ішемії мозку, є актуальним завданням сучасної фармакології.

Нині активно проводиться пошук нових церебропротекторів серед речовин, що впливають на глутамат- і ГАМК-ергічні системи, антагоністів кальцію та оксиду азоту, антиоксидантів, нейропептидів, інгібіторів експресії прозапальних цитокінів і антагоністів IL-1 β - рецепторів, нейротрофічних факторів [1, 2, 4–11].

Дослідниками протягом останніх років встановлено, що за умов ішемії головного мозку АФК за допомогою активації редокс-чутливих каскадів синтезу факторів ядерної транскрипції білка посилюють експресію прозапальних цитокінів, беруть участь у формуванні локального запального осередку в головному мозку, тим самим посилюючи явища набряку й набухання головного мозку, ініціюють явища апоптозу та некрозу [1, 6, 7, 10]. Таким чином, доцільним є включення до комплексної терапії мозкових інсультів препаратів, що переривають вільно-радикальний каскад, ініціювання запальних реакцій, мають протективну дію відносно ендотеліоцитів мікроциркуляторного русла.

Сьогодні в клінічну практику впроваджено антиоксиданти нейропротектори – тіотриазолін, мексидол, емоксипін, троллокс, мелатонін, селеназа, препарати глутатіону [1, 6].

Мета дослідження – вивчити нейропротективну дію нової сполуки, похідного 1,2,4-тріазол-3-тіону, а саме: пропіл 2-(5-(3,4,5-триметоксифеніл)-1Н-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)ацетімідату гідрохлориду порівняно з базовим нейропротектором і ноотропом – пірацетамом.

Матеріали та методи. Експериментальну частину виконано на білих щурах лінії Вістар обох статей масою 180–230 г. Усі тварини, що отримані з розплідника ПП «Біомодельсервіс» (м. Київ), перебували на стандартному раціоні харчування віварію, за природної зміни дня та ночі. Усі експериментальні процедури та оперативні втручання здійснювали відповідно до «Положення про використання тварин в біомедичних дослідженнях».

Досліди проводили на щурах з моделлю гострого порушення мозкового кровообігу, викликаного двосторонньою перев'язкою загальних сонних артерій, під етамінал-натрієвим наркозом (40 мг/кг), з використанням хірургічного доступу шляхом виділення сонних артерій і одномоментного накладання на них шовкової лігатури [12, 13]. Для вивчення дії досліджуваної сполуки окремим групам (по 20 тварин у кожній групі) тварин вводили (пропіл 2-(5-(3,4,5-триметоксифеніл)-1Н-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)ацетімідату гідрохлорид внутрішньошлунково в дозі 50 мг/кг, пірацетам (препарат порівняння) – 500 мг/кг внутрішньошлунково за допомогою металевого зонда на 1 % крохмального слизу протягом усього терміну спостереження (1 раз на 1 добу протягом 4 діб).

Для оцінки тяжкості ішемічного ушкодження головного мозку та ефективності фармакокорекції проводили біохімічні дослідження на 4 добу експерименту. Для цього через 1 год після останнього введення препаратів щурів декапітували під легким ефірним наркозом та вилучали головний мозок, швидко видаляли кров, відділяли його від мозкової оболонки та досліджувані шматочки розміщували в рідкому азоті. Потім їх подрібнювали в рідкому азоті до порошкоподібного стану та гомогенізували при температурі + 2 °С у 10-разовому об'ємі середовища наступного складу (у ммоль/л): сахарози – 250, трис-НСІ-буфера – 20, ЕДТА – 1 (рН 7,4). При температурі + 4 °С методом диференціального центрифугування на рефрижераторній центрифугі Sigma 3-30k (Німеччина) виділяли мітохондріальну та постмітохондріальну фракцію, яку зливали та зберігали при

температурі - 80 °С [6] до проведення біохімічних досліджень.

Для оцінки інтенсивності оксидативного стресу в тканинах головного мозку визначали маркери окисної модифікації білка – альдегідфенілгідрозони (АФГ) і карбоксифенілгідрозони (КФГ). Також визначали стабільні метаболіти NO за рівнем нітратів і активність NO-синтази (NOS). Стан антиоксидантної системи оцінювали за активністю супероксиддисмутази (СОД), каталази, глутатіонпероксидази (ГПП).

Визначення активності СОД проводили за методикою, описаною Чеварі та співавт. [14]. СОД конкурує з нітросинім тетрозолієм (НСТ) за супероксидрадикали, які утворюються внаслідок аеробної взаємодії НАДН і феназінметасульфату (ФМС). У результаті цієї реакції НСТ відновлюється до гідразинтетразолію. У присутності СОД відсоток відновлення НСТ змінюється.

Активність СОД виражали в у.о./мг білка·хв.

Активність каталази визначали спектрофотометрично [15] та виражали в мкат/мг білка.

Активність ГПП визначали спектрофотометрично за методикою [16] та виражали в мкмоль GSH/мг білка·хв.

Стабільні метаболіти NO визначали за рівнем нітратів у реакції Грісса [12], активність NOS визначали за різницею між швидкістю окиснення НАДР, реєстрованою флюорометрично, у двох паралельних зраках, що не містить та містить інгібітор NOS-N-нітро-L-аргінін [13]. Активність NOS виражали в нмоль/мг·хв.

Показники окисної модифікації білка в тканинах головного мозку визначали за методом В. Halliwell [12, 17]. При взаємодії окиснених амінокислотних залишків з 2,4-динітрофенілгідрозоном (2,4-ДНФГ) утворюються 2,4-динітрофенілгідрозони – альдегідфенілгідрозони та карбоксилфенілгідрозони. Для альдегідфенілгідрозонів спектр поглинання зареєстрований при довжині хвилі 274 нм, а для карбоксилфенілгідрозонів – при 363 нм. Уміст виражали в у. о./г білка.

Концентрацію білка оцінювали за методом Бредфорда.

Неврологічний дефіцит у тварин визначали за шкалою stroke - index CP McGrow [12, 18, 19]. Важкість стану визначали за сумою відповідних балів: до 3 балів – легкий ступінь, від 3 до 7 балів – середній ступінь і від 7 балів і вище – важкий ступінь. Відзначали парези, паралічі кінцівок, тремор, манежні рухи, птоз, положення на боці; рухливість як прояв неврологічного дефіциту оцінювали за часом утримування щурів на стрижні (діаметром 15 см), що обертається (швидкість 3 об/хв). Тварин тестували щодня, вираховували суму балів.

Результати дослідження оброблені з застосуванням статистичного пакета ліцензійної програми «STATISTICA® for Windows 6.0» (StatSoft Inc., № AXXR712D833214FAN5), а також «SPSS 16.0», «Microsoft Excel 2003». Аналіз нормальності розподілу оцінювали за критеріями Колмогорова-Смирнова (D) и Lilliefors, а також Shapiro-Wilk (W), якому віддавали перевагу. Також як критерії узгодження оцінювали величину асиметрії та ексцесу розподілу даних. Для всіх видів аналізу статистично значимими вважали різницю при $p < 0,05$ (U-критерій Манна-Уїтні).

Результати та їх обговорення. Двостороння перев'язка загальних сонних артерій викликала важкі неврологічні

зміни у тварин: паралічі, парези, птоз, з максимальним проявом на 4 добу. У цей термін спостереження в групі нелікованих тварин середній бал за шкалою С. Р. McGrow становив 16,5, що відповідає важкому ступеню неврологічної симптоматики (табл. 1). На 4 добу в контрольній групі вижило 30 % тварин. Уведення щурам з ішемічним інсультом досліджуваної сполуки пропіл 2-(5-(3,4,5-триметоксифеніл)-1Н-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)ацетімідату гідрохлориду призводило до появи достовірного нейропротективного ефекту. Так на 1 і 4 добу експерименту середній бал у цій групі становив 8,11 і 9,5 відповідно, а летальність зменшилася до 4 діб на 30 % порівняно з контролем. Варто відзначити, що введення тваринам з ішемічним інсультом пропіл 2-(5-(3,4,5-триметоксифеніл)-1Н-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)ацетімідату гідрохлориду зменшувало наростання проявів неврологічного дефіциту інсульту в гострий період інсульту (з 1 по 4 добу). Так, якщо в групі контролю середній бал за шкалою Stroke-index збільшився на 7,1 бала, то в групі тварин, які отримували курсом пропіл 2-(5-(3,4,5-триметоксифеніл)-1Н-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)ацетімідат гідрохлорид, цей показник склав 1,39 бала. Пірацетам за силою нейропротективного ефекту поступався досліджуваній сполуці.

Таблиця 1

Показники неврологічного дефіциту та виживаності тварин за умов ішемічного інсульту та впливу досліджуваної сполуки

Група тварин	Неврологічний дефіцит за шкалою С. Р. McGrow, бал		Кількість тварин, що вижили, %
	1 доба	4 доба	4 доба
Ішемічний інсульт (контроль)	9,70 ± 1,41	16,80 ± 1,88	30 (6/20)
Ішемічний інсульт + пропіл 2-(5-(3,4,5-триметоксифеніл)-1Н-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)ацетімідат гідрохлорид, 50 мг/кг	8,11 ± 1,72*	9,50 ± 1,35* ¹	60* (6/10)
Ішемічний інсульт + Пірацетам, 500 мг/кг	9,00 ± 1,32	13,50 ± 1,28*	50* (5/10)
Несправжньо оперовані тварини	0,10 ± 0,02	0	100 (7/7)

Примітка. У чисельнику – кількість тварин, що вижили на 4 добу експерименту, у знаменнику – кількість оперованих тварин на 1 добу, * $p < 0,05$ відносно групи контролю, ¹ $p < 0,05$ відносно групи пірацетаму.

Біохімічні дослідження показали, що двостороння перев'язка загальних сонних артерій призводить до типових біохімічних проявів ішемічних порушень – депресії антиоксидантної системи, розвитку оксидативного стресу і гіперпродукції NO на 4 добу експерименту (табл. 2, 3).

Важливою ланкою нейропротективної дії пропіл 2-(5-(3,4,5-триметоксифеніл)-1Н-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)ацетімі-

дату гідрохлориду виявилася його антиоксидантна дія. Сполука чинила інгібуючий вплив на реакції оксидативного стресу, а саме на окиснювальну модифікацію білка (ОМБ). Подібна дія характерна для таких антиоксидативнейропротекторів як тіотриазолін, мексидол та селеназа [1, 7]. Окиснювальна модифікація білків, з нашої точки зору та на думку інших авторів [1, 11, 20, 21], призводить до зниження функції

Таблиця 2

Показники окисної модифікації білка й системи NO у головному мозку тварин на 4 добу після ішемічного інсульту та застосування досліджуваної сполуки

Група тварин	Стабільні метаболіти NO, мкмоль/г білка	NO-синтаза нмоль/мг • хв	Альдегідфенілгідразони, у. о./г білка	Карбоксифенілгідразони, у. о./г білка
Несправжньо оперовані тварини	6,30 ± 0,74	10,40 ± 0,43	0,730 ± 0,051	0,570 ± 0,020
Ішемічний інсульт (контроль)	31,70 ± 3,50	28,70 ± 2,60	3,080 ± 0,022	1,780 ± 0,130
Ішемічний інсульт + пропіл 2-(5-(3,4,5-триметоксифеніл)-1Н-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)ацетімідат гідрохлорид, 50 мг/кг	15,60 ± 1,02* ¹	18,20 ± 1,20* ¹	1,810 ± 0,110* ¹	1,140 ± 0,080* ¹
Ішемічний інсульт + пірацетам, 500 мг/кг	27,50 ± 1,91*	26,40 ± 3,80	2,550 ± 0,250*	1,520 ± 0,177

Примітка. Тут і в табл. 3: **p* < 0,05 відносно групи контролю, ¹*p* < 0,05 відносно групи пірацетаму.

Таблиця 3

Активність антиоксидантних ферментів у головному мозку щурів на 4 добу після моделювання ішемічного інсульту та застосування досліджуваної сполуки

Група тварин	Супероксиддисмутаза, у. о./мг білка • хв	Каталаза, мкат/мг білка	Глутатіонпероксидаза, мкмоль/мг білка • хв
Несправжньо оперовані тварини	201,50 ± 11,60	12,56 ± 0,87	78,40 ± 5,82
Ішемічний інсульт (контроль)	97,20 ± 7,61	4,62 ± 0,34	31,30 ± 2,55
Ішемічний інсульт + пропіл 2-(5-(3,4,5-триметоксифеніл)-1Н-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)ацетімідат гідрохлорид, 50 мг/кг	157,30 ± 10,70* ¹	7,10 ± 0,37*	51,30 ± 2,00*
Ішемічний інсульт + пірацетам, 500 мг/кг	112,50 ± 15,70	5,20 ± 0,20*	34,70 ± 4,41

білків у ланцюгу переносників електронів, активності АТФ, вибірковості дії транспортних пор. Зміна Red/Ox – потенціалу мітохондріальної мембрани може відобразитися на дисфункції каскаду дихального ланцюга нейрональної клітини. Вищезазначені зміни, у кінцевому результаті, призводять до порушення секреторної, інкреторної, транспортної функції нейрона, та як наслідок – до розвитку когнітивного дефіциту [1]. Відомо, що під дією АФК у клітині відбувається активація експресії редокс-чутливих генів, багато з яких є необхідними для захисту клітин від токсичних ефектів окиснювального стресу. Так, за умов нормальної концентрації кисню в навколишньому середовищі клітини (нормоксія) під дією АФК відбувається в основному активація с-Jun, ATF-2-факторів транскрипції, а за умов окиснювального стресу – переважно факторів JunB та с-Fos [6, 10]. Активація саме цих факторів транскрипції за умов гіперпродукції АФК пояснюється тим, що JunB та с-Fos містять у своїх ДНК- зв'язуючих доменах високочутливі до АФК залишки цистеїну. Окиснення їхніх SH-груп призводить до зворотної інактивації AP-1 та NF-kB. Крім того, окиснення білкових макромолекул рецепторів, іонних каналів призводить до порушення генерації, передачі та розпізнавання нервового імпульсу, порушення функціональної активності нейронів та в кінцевому підсумку – до розвитку неврологічного та когнітивного дефіциту [1, 11, 20]. За умов моделювання ішемічного інсульту нами було виявлено підвищення альдегідних (АФГ) та карбоксильних (КФГ) продуктів ОМВ у тканинах мозку щурів на 4 добу. Уведення щурам з ішемічним інсультом пропіл 2-(5-(3,4,5-триметоксифеніл)-1H-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)ацетімідату гідрохлориду призводило до достовірного зниження маркерів окиснювальної модифікації білка – АФГ та КФГ. За ступенем зниження АФГ і КФГ пропіл 2-(5-(3,4,5-триметоксифеніл)-1H-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)ацетімідат гідрохлорид достовірно перевершував пірацетам. Останнім часом з'явилися роботи, у яких переконливо доведено роль

NO у патогенезі нейродеструктивних захворювань. Значна роль в гіперпродукції NO належить індукцибельній NO-синтазі, яка експресується під дією факторів транскрипції- JunB; с-Fos; AP-1, АФК та прозапалювальних цитокінів IL-1B [1, 22].

У цьому дослідженні було встановлено, що ішемічний інсульт призводить до активації NO-синтази та гіперпродукції NO на 4 добу, про що свідчить значне підвищення в головному мозку щурів активності цього ферменту, умісту стабільних метаболітів NO-нітратів. Пероральне введення експериментальним тваринам пропіл 2-(5-(3,4,5-триметоксифеніл)-1H-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)ацетімідату гідрохлориду призводило до нормалізації цих показників. Подібний ефект сполуки, на нашу думку, може бути одним з механізмів її антиоксидантної та в подальшому нейропротективної дії, тому що від співвідношення внутрішньоклітинних концентрацій NO та АФК залежить характер дії сполук на процеси, пов'язані з регуляцією апоптозу в нейрональній клітині. Так, за умов, сприятливих накопиченню пероксинітрату (ONOO⁻), NO стимулює апоптоз, що пов'язано передусім з активацією кінази JNK, факторів p53 и Вах, вивільненням цитохрому С з мітохондрій та подальшою активацією каспаз [1, 2, 11]. Механізм антиоксидантної дії пропіл 2-(5-(3,4,5-триметоксифеніл)-1H-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)ацетімідату гідрохлориду, на наш погляд, пов'язаний зі здатністю тіольної групи утворювати з цитотоксичними дериватами NO нітротіольні сполуки та таким чином гальмувати реакції нітрозативного стресу, а також зі здатністю триметоксифенілу бути скаведжером первинних алкоксильних та пептидних радикалів [10].

Висновки

1. Застосування пропіл 2-(5-(3,4,5-триметоксифеніл)-1H-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)ацетімідату гідрохлориду в дозі 50 мг/кг внутрішньощлунково тваринам з експериментальним ішемічним інсультом призводить до достовірного нейропротективного та антиоксидантного ефекту.

2. Застосування пропіл 2-(5-(3,4,5-триметоксифеніл)-1Н-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)ацетімідату гідрохлориду в гострий період ішемічного інсульту сприяє зменшенню летальності тварин та вираженості неврологічного дефіциту за шкалою С. Р. McGrow.
3. Пропіл 2-(5-(3,4,5-триметоксифеніл)-1Н-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)ацетімідат гідрохлорид за умов ішемічного інсульту викликає підвищення активності антиоксидантних ферментів – СОД, каталази та ГПР на фоні зниження маркерів окиснювальної модифікації білка та зниження активності NOS в ішемізованому головному мозку.
4. Пропіл 2-(5-(3,4,5-триметоксифеніл)-1Н-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)ацетімідат гідрохлорид за силою нейропротективної та антиоксидантної дії достовірно перевищує активність референтного препарату вторинної нейропротекції – пірацетаму.
1. Беленичев И. Ф. Рациональная нейропротекция / И. Ф. Беленичев, В. И. Черный, Ю. М. Колесник. – Донецк : Издатель Заславский А. Ю., 2009. – 262 с.
 2. Болдырев А. А. Роль активных форм кислорода в жизнедеятельности нейрона / Болдырев А. А. // Успехи физиол. наук. – 2003. – Т. 34, № 3. – С. 21–34.
 3. Вьюшина А. В. Перекисное окисление белков сыворотки крови у крыс, селективированных по скорости выработки условного рефлекса активного избегания, в норме и при стрессе / Вьюшина А. В., Герасимова И. А., Флеров М. А. // Бюлл. exper. биол. и мед. – 2002. – Т. 133, № 3. – С. 286–288.
 4. Горбунов Н. В. Активация образования окиси азота, опосредованная метаболитами глутаматными рецепторами в первичных культурах клеток – зерен мозжечка / Горбунов Н. В. // Бюлл. exper. биол. и мед. – 1995. – № 7. – С. 40–48.
 5. Мазур И. А. К вопросу создания препаратов нейропротективного действия / Мазур И. А., Беленичев И. Ф. // Вісн. фармакол. та фармац. – 2006. – № 4. – С. 28–36.
 6. Гусев Е. И. Ишемия головного мозга / Е. И. Гусев, В. И. Скворцова. – Москва : Медицина, 2001. – 328 с.
 7. Attenuation of acute and chronic damage following traumatic brain injury in copper, zinc-superoxide dismutase transgenic mice / Mikava S., Kinouchi H., Kami H. [et al.] // J. Neurosurg. – 1996. – V. 85. – P. 885–891.
 8. Турпаев К. Т. Активные формы кислорода и регуляция экспрессии генов / Турпаев К. Т. // Биохимия. – 2002. – Т. 67, № 3. – С. 339–352.
 9. Поварова О. В. Влияние фенил-*t*-бутилнитрона, мексидола и нооглютила на зону поражения мозга и память крыс после окклюзии средней мозговой артерии / Поварова О. В., Гаритова Т. Л., Каленикова Е. И. // Экспер. и клин. фармакол. – 2004. – Т. 67, № 1. – С. 3–6.
 10. Церебропротективные эффекты антиоксидантов при нейродеструктивных нарушениях, обусловленных токсическим действием кислородных радикалов / Дунаев В. В., Губский Ю. И., Беленичев И. Ф. [и др.] // Современные проблемы токсикологии. – 2004. – № 1. – С. 7–14.
 11. Packer L. Oxidative stress and Aging / L. Packer. – Oxford : Clarendon Press, 1995. – 426 p.
 12. Чекман И. С. Доклиническое изучение специфической активности потенциальных нейропротективных препаратов / Чекман И. С., Губский Ю. И., Беленичев И. Ф. // Методические рекомендации. – Киев : ГФЦ МЗ Украины, 2010. – 81 с.
 13. Доклинические исследования лекарственных средств / под ред А. В. Стефанова. – Киев : ГФЦ МЗ Украины, 2000. – 540 с.
 14. Чевари С. Роль супероксиддисмутазы в окислительных процессах клетки и методы ее определения в биологическом материале / Чевари С., Чаба И., Сеней Й. // Лаб. дело. – 1988. – № 11. – С. 678–681.
 15. Королюк М. А. Способ определения активности каталазы / Королюк М. А. // Лаб. Дело. – 1988. – № 1. – С. 16–19.
 16. Беленичев И. Ф. Изменение активности глутатионпероксидазы у больных с окклюзионными поражениями сосудов зрительного нерва / Беленичев И. Ф., Максименко С. Ф. // Офтальмол. журн. – 1996. – № 3. – С. 150–153.
 17. Halliwell B. Free radicals in biology and medicine / B. Halliwell, J. M. Gutteridge. – Oxford : Clarendon Press, 1985. – 346 p.
 18. Дьюсбери Р. Изучение поведения животных / Р. Дьюсбери. – Москва : Наука, 1980. – 376 с.
 19. McGrow C. P. Experimental Cerebral Infarction Effects of Pentobarbital in Mongolian Gerbils / McGrow C. P. // Arch. Neurol. – 1977. – V. 34, № 6. – P. 334–336.
 20. Halliwell B. Molecular Biology of free Radicals in Human Diseases / B. Halliwell. – London : St. Lucia: OICA, 1999. – 410 p.
 21. Scott B. Oxidative stress, oxidants and antioxidants / Scott B., Auroma O. // Exp. Physiol. – 1999. – V. 8, № 6. – P. 291–295.
 22. Chiueh C. The neurobiology of NO and OH / C. Chiueh. – N. Y. : Acad. Sci., 2004. – 265 p.

**Ю. Г. Самелюк, І. Ф. Беленічев, А. В. Абрамов, Н. В. Бухтіярова,
С. А. Моргунцова, С. В. Павлов, А. Г. Каплаушенко**

**Дослідження нейропротекторної активності пропил 2-(5-(3,4,5-триметокси-
феніл)-1Н-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)ацетімідату гідрохлориду**

Останніми роками збільшується поширеність судинних захворювань, у тому числі гострих порушень мозкового кровообігу. Ішемічне ураження головного мозку супроводжується важкими неврологічними розладами, такими як порушення когнітивних, моторних, вербальних та інших функцій ЦНС. Сьогодні в клінічну практику впроваджено антиоксиданти нейропротектори – тіотриазолін, мексидол, емоксипін, троллокс, мелатонін, селеназа, препарати глутатіону.

Мета дослідження – вивчити нейропротективну дію нової сполуки, похідного 1,2,4-тріазол-3-тіону, а саме: пропил 2-(5-(3,4,5-триметоксифеніл)-1Н-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)ацетімідату гідрохлориду порівняно з базовим нейропротектором і ноотропом – пірацетамом.

Застосування пропил 2-(5-(3,4,5-триметоксифеніл)-1Н-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)ацетімідату гідрохлориду тваринам з експериментальним ішемічним інсультом демонструє нейропротективний ефект, значно перевершуючи дію пірацетама: зменшується летальність тварин та вираженість неврологічних порушень у гострий період ішемічного інсульту, а також призводить до гальмування оксидативного стресу, підвищення активності антиоксидантних ферментів та сприяє нормалізації в системі NO.

Ключові слова: 1,2,4-тріазол, ацетімідати, нейропротекторна активність

**Ю. Г. Самелюк, І. Ф. Беленічев, А. В. Абрамов, Н. В. Бухтіярова,
С. А. Моргунцова, С. В. Павлов, А. Г. Каплаушенко**

Исследование нейропротекторной активности пропил 2-(5-(3,4,5-триметоксифенил)-1h-1,2,4-триазол-3-илтио)ацетимидата гидрохлорида

В последние годы увеличивается распространенность сосудистых заболеваний, в том числе острых нарушений мозгового кровообращения. Ишемическое поражение головного мозга сопровождается тяжелыми неврологическими расстройствами, такими как нарушение когнитивных, моторных, вербальных и других функций ЦНС. На сегодняшний день в клиническую практику внедрены антиоксиданты нейропротекторы – тиотриазолин, мексидол, эмоксипин, троллокс, мелатонин, селеназа, препараты глутатиона.

Цель исследования – изучить нейропротекторное действие нового соединения, производного 1,2,4-тріазол-3-тіона, а именно, пропил 2-(5-(3,4,5-триметоксифеніл)-1Н-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)ацетімідату гідрохлориду по сравнению с базовым нейропротектором и ноотропом – пірацетамом.

Применение пропил 2-(5-(3,4,5-триметоксифенил)-1Н-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)ацетімідату гідрохлориду животным с экспериментальным острым нарушением мозгового кровообращения демонстрирует нейропротективный эффект, значительно превосходящий действие пирацетама: уменьшается летальность и выраженность неврологических нарушений в острый период ишемического инсульта, а также происходит торможение оксидативного стресса, повышается активность антиоксидантных ферментов и отмечается нормализация в системе NO.

Ключевые слова: 1,2,4-тріазол, ацетімідати, нейропротекторна активність

**Yu. G. Sameluk, I. F. Belenichev, A. V. Abramov, N. V. Bukhtiyarova,
S. A. Morguntsova, S. V. Pavlov, A. G. Kaplaushenko**

**Study of neuroprotective activity of propyl 2-(5-(3,4,5- trimethoxyphenyl)-
1h-1,2,4-triazole-3-ylthio)acetimidate hydrochloride**

The prevalence of cardiovascular diseases, including acute cerebral circulatory disorders have increased in recent years. Ischemic brain damage is usually associated with severe neurological disorders, such as impaired cognitive, motor, verbal and other CNS functions. The neuroprotective antioxidants such as Thiotriazoline, Emoxypine, Trolox, Melatonin, Glutathione have been introduced in clinical practice.

The purpose of this research was to study the neuroprotective effect of the new derivative of 1,2,4-triazole-3-thione, namely the propyl 2-(5-(3,4,5- trimethoxyphenyl)-1H-1,2,4-triazole-3-ylthio)acetimidate hydrochloride and to compare obtained results with the base neuroprotective nootropic drug Piracetam.

Administration of propyl 2-(5-(3, 4, 5- trimethoxyphenyl)-1H-1,2,4-triazole-3-ylthio)acetimidate hydrochloride to rats with experimental ischemic stroke demonstrated neuroprotective effect namely decreasing mortality and neurological disorders in the acute period of ischemic stroke, inhibition of oxidative stress, increasing the activity of antioxidant enzymes and normalization in the NO system. The new compound significantly exceeded in strength the neuroprotective effect of Piracetam.

Key words: 1,2,4-triazole, acetimidate, neuroprotective activity

Надійшла: 17 липня 2015 р.

Контактна особа: Самелюк Ю. Г., асистент, кафедра фізколоїдної хімії, Запорізький державний медичний університет, буд. 26, пр-т Маяковського, м. Запоріжжя, 69035. Тел.: + 38 0 612 33 61 97. Електронна пошта: sameluk@bk.ua