

НОВІ S-ПОХІДНІ 1,2,4-ТРИАЗОЛУ ЯК ПОТЕНЦІЙНІ ОРИГІНАЛЬНІ ВІТЧИЗНЯНІ ВЕТЕРИНАРНІ ЛІКАРСЬКІ ЗАСОБИ

Ключові слова: нові S-похідні 1,2,4-триазолу, фармакологічна активність, ветеринарний лікарський засіб

Дослідження фармакологічної активності синтетичних органічних сполук, структурним фрагментом яких є ядра гетероциклічних систем різного походження [9, 19], свідчать про перспективність подібного пошуку. Відомо, що ці сполуки викликають великий інтерес у хіміків-синтетиків, фармакологів, дослідників біологічної активності [1, 7, 9, 19, 28, 25]. Нітрогенвісні сполуки поширені в природі і відіграють важливу роль у процесах функціонування живих організмів. Серед синтетичних біологічно активних сполук існує величезна кількість препаратів, які за хімічною структурою є гетероциклічними речовинами з атомом нітрогену і знайшли своє застосування як у медицині, так і у ветеринарії, сільському господарстві [1, 11, 18]. Особливу увагу серед подібних структур приділяють похідним 1,2,4-триазолу [6, 8, 11, 17, 18].

Метою наших досліджень було узагальнення даних літератури щодо вивчення фармакологічної активності нових S-похідних 1,2,4-триазолу, які можуть бути перспективними для впровадження у ветеринарну практику та створення на їхній основі нового вітчизняного ветеринарного лікарського засобу.

Аналіз публікацій

Ядро 1,2,4-триазолу є реакційно здатним центром [11], що зумовлює його застосування у створенні нових «бібліотек» перспективних хімічних субстанцій [11, 12–15]. Окрім цього, похідні 1,2,4-триазолу широко використовують як лікарські засоби [18], деякі з них як фармакологічно активні структури можуть бути перспективними для створення нових оригінальних вітчизняних ліків [4, 8, 11, 16].

З метою підвищення продуктивності сільського господарства в умовах фітосанітарного оздоровлення агроєкосистеми виникає завдання по створенню і застосуванню біораціональних хімічних засобів захисту рослин в рамках інтегрованого захисту сільськогосподарських культур. Важливе значення має розроблення фунгіцидних препаратів, застосування яких дає змогу як знизити втрати врожаю через хвороби рослин, так і зменшити забруднення продуктів мікотоксинами. На сьогодні ветеринарна галузь потребує впровадження нових малотоксичних і високоефективних лікарських препаратів. Особливий інтерес привертає дослідження ефективності використання S-похідних 1,2,4-триазолу у ветеринарній практиці.

Автором [1] наведено біологічні випробування низки нових органічних сполук – похідних 1,2,4-триазолу і виявлено речовини з фунгіцидною і ростостимулювальною активністю, яка перевищує відповідні еталонні препарати. Відома фармакологічна активність 3-аміноетил-1,2,4-триазолу та його похідних, що виявляють гістаміноподібну активність [1]. Існує ряд робіт щодо антимікробного засобу, що містить 1-феніл-2-триазол-1-пентан-3-ол і його ізомерні суміші [1]. Кислі солі цих сполук мають дуже широкий спектр протигрибкової дії, зокрема проти дерматофітів і грибків. Таким чином, у медицині та ветеринарії показання-

ми до застосування таких препаратів можуть слугувати дерматомікози, системні мікози та інші захворювання.

Проводячи огляд літератури, слід відзначити великі успіхи вчених Російської Федерації у створенні ветеринарних ліків [10, 20–22]. Новий ветеринарний препарат під торговою маркою «Лозеваль» (ООО «Биостим», РФ), який з хімічної точки зору представляє собою морфолінію 2-(5-метил-1,2,4-триазол-3-ілтіо)ацетат має широкий спектр протимікробної дії по відношенню до кишкової палички, золотистого стафілококу, клебсієлли, сальмонели, протею [20, 22]. Мінімальна пригнічуюча концентрація (МПК) по відношенню до зазначених штамів становить 28–69 мкг/мл. Препарат виявляє певну ефективність за його внутрішнього застосування, має специфічну противірусну активність щодо вірусу віспи кроликів в дозі 25–50 мг/л. «Лозеваль» є малотоксичним препаратом і має виражену фунгіцидну дію відносно грибів роду *Candida*, *Cryptococcu*. Тривале багаторазове його введення в оптимальних і триразових терапевтичних, а також субтоксичних дозах є токсично безпечним для організму птиці, не викликає морфофункціональних змін систем, органів і тканин, процесів травлення і сечовиділення, функції печінки, а також фізико-хімічних змін смакових якостей м'яса [10, 21]. Препарат не виявляє ембріотоксичної, тератогенної та алергізуючої дії. «Лозеваль» проявляє різнобічну фармакологічну активність: антимікробну, антивірусну і фунгіцидну, а також має протизапальну і імуномодулювальну дію, крім того, активізує обмін білків. Він є ефективним етіопатогенетичним засобом при різних захворюваннях птиці бактеріальної, вірусної та грибкової етіології [10, 20–22]. Він ефективний при колібактеріозі, стафілококозі, мікоплазмозі, сальмонельозі, аспергільозі, кандидомікозі, інфекційному ларинготрахеїті. Ефективність «Лозеваль» за його застосування з профілактичною метою при гастроентериті курчат становить 90–95 %, сальмонельозі – 87–92 %, а за застосування з лікувальною метою при зазначених патологіях – 85–90 % [10].

Натепер в Україні розвивається службове, декоративне та мисливське собаківництво. Тим самим щорічно збільшується чисельність собак, схильних до різних інфекційних захворювань [5, 16]. Сучасні потреби ветеринарної медицини вимагають розроблення нових фармакологічних препаратів, які б забезпечували не тільки ефективність лікування захворювання, але й проявляли імунокорегувальний вплив на клітинну та гуморальну ланку імунітету цуценят за щеплення, що є актуальним напрямом наукових досліджень [5]. Результати наукового пошуку [4–6, 16] свідчать про досить високий імуномодулювальний ефект та противірусну активність заміщених 1,2,4-триазолу.

Використання у птахівництві України імунотропних препаратів для попередження імунодефіцитного та імуносупресивного стану організму, що виникає у птиці раннього віку через низьку природну резистентність і несформованість факторів імунного захисту на тлі щеплення, потребує наукового обґрунтування. Серед значної кількості різноманітних засобів, що зумовлюють імуномодулювальну, кардіо - і гепатопротекторну, протизапальну, протигрибкову та противірусну дію, особливу увагу приділяють використанню похідних 1,2,4-триазолу у ветеринарній практиці [3]. Застосування похідних 1,2,4-триазолу сприяє підвищенню у крові тварин кількості еритроцитів, гемоглобіну та лейкоцитів відносно контрольної групи птиці [17], що свідчить про високу імуномодулювальну дію похідних 1,2,4-триазолу.

Однією із основних умов підвищення продуктивності перепелів є оптимізація технології утримання та кормління з урахуванням досягнень сучасної науки [3, 27]. Перепела мають низьку суттєвих продуктивно-господарських переваг перед іншими видами птиці. Швидкість росту перепелів у 5 разів вище, ніж у курей, більш рання яйценосність (5–6 тижнів). Перепелині яйця містять у декілька разів більше вітамінів А, Р, К, В₁, В₂, заліза, кобальта та інших мікроелементів, а також біологічно активних речовин [24].

Для отримання якісного інкубаційного і харчового яйця перепелів, що відповідає національним стандартам, необхідний постійний зоотехнічний і ветеринарно-санітарний контроль із подальшою оптимізацією виробничого циклу перепелівництва. Для сучасного птахівництва запропоновано і застосовують велику кількість ферментних, імуномодулювальних, пробіотичних та інших препаратів, які підвищують рівень неспецифічного імунітету [23, 29].

Відомі дані щодо використання похідних 1,2,4-триазолу для підвищення продуктивності та резистентності індиків [26]. На перспективу, як засіб біокорекції, що зумовлює підвищення продуктивності перепелів, дослідниками вивчено ембріостимулювальну активність і здатність нових похідних 1,2,4-триазолу підвищувати виводимість перепелят та прискорювати початок яйцекладіння [17].

Окрім цього, дослідження вітчизняних вчених свідчать про перспективність пошуку противірусних засобів в ряду 1,2,4-триазолу [4, 16, 12]. Відомо, що піперидинію 2-[5-(фуран-2-іл)-4-феніл-1,2,4-триазол-3-ілтіо]ацетат та морфолінію 2-[5-(піридин-4-іл)-1,2,4-триазол-3-ілтіо]ацетат виявляють високу противірусну активність відносно вірусів курячих ембріонів [12]. При цьому титр вірусу інфекційного бронхіту (ВІБК) знизився на 1,8 log, а титр вірусу енцефаломієліту (ВЕМ) на 1,0 log. Встановлено також, що найбільш оптимальною є 0,01 %-на концентрація досліджуваних сполук.

Продовжуючи аналіз джерел літератури [13] слід зазначити, що S-похідні 1,2,4-триазолу забезпечують інтенсифікацію білкового і вуглеводного обміну, що призводить до стимулювання еритро- і лейкопоезних функцій з підвищенням рівня гемоглобіну, це зумовлюється притаманними новим похідним 1,2,4-триазол-3-ілтіоацетатної кислоти антиоксидантною, гепатопротекторною та імуностимулювальною активністю за низької токсичності [13].

Значно підвищити ефективність лікування ран та хірургічної інфекції у тварин дало змогу введення в хірургічну практику багатокомпонентних мазей на гідрофільній основі, які на сьогодні є найбільш перспективним засобом місцевого лікування [14, 15, 17]. Серед різноманітних патологій, що зустрічаються у собак, особливого поширення набувають захворювання шкіри. Згідно даних моніторингу, 15% цих тварин хворіють тими чи іншими шкірними хворобами. Більшість захворювань шкіри мають хронічний перебіг та погано піддаються лікуванню. Авторами [14, 15] доведено, що використання м'яких лікарських форм (мазей) з морфолінію 2-[5-(піридин-4-іл)-1,2,4-триазол-3-ілтіо]ацетатом, піперидинію 2-[5-(фуран-2-іл)-4-метил-1,2,4-триазол-3-ілтіо]ацетатом, піперидинію 2-[4-метил-1,2,4-триазол-3-ілтіо]ацетатом і піперидинію 2-[4-аміно-5-(піридин-3-іл)-4-Н-1,2,4-триазол-3-ілтіо]ацетатом призводить до більш швидкого лікування atopічного дерматиту у собак.

Слід зазначити, що на сьогодні проводять завершальний етап клінічних випробувань та реєстрації нового вітчизняного ветеринарного лікарського засобу «Авесстим» [2], який має комбіновану дію і може бути використаний для профілактики та лікування шлунково-кишкових і респіраторних захворювань у молодняка всіх видів птахів за рахунок антиоксидантного впливу та імуностимулювальної дії, а також може бути застосований як противірусний засіб для профілактики вірусних захворювань.

ВИСНОВКИ

Проведено узагальнення даних літератури щодо вивчення фармакологічної активності нових S-похідних 1,2,4-триазолу, які можуть бути перспективними для впровадження у ветеринарну практику та створення на їхній основі нового вітчизняного ветеринарного лікарського засобу.

1. *Алексеенко А. Л.* Синтез производных w-(азол-1-ил)алкановых кислот и изучение их биологической активности. Дис. ... канд. хим. наук: 02.00.03. – М., 2007. – 198 с.

2. Березовский А. В., Фотина А. А. Современные химиотерапевтические средства в технологии птицеводства. – К., 2010. – 71 с.
3. Бессарабов Б. Ф., Бондарев Э. И., Столяр Т. А. Птицеводство и технология производства яиц и мяса птиц. – СПб.: Изд-во «Лань», 2005. – 352 с.
4. Лына О. В., Пархоменко Л. І., Іздепський В. Й. та ін. Визначення протівірусної активності деяких похідних 1,2,4-триазолу відносно вірусу чуми та парвовірусу собак // Ветеринарні науки. Зб. наук. праць Луганського нац. аграрного ун-ту. – Луганськ, 2008. – № 84. – С. 64–67.
5. Лына О. В. Оцінка ефективності вакцинопрофілактики парвовірусної інфекції та чуми у собак. Дис. ... канд. вет. наук. – Х., 2010. – 185 с.
6. Лына О. В., Селезньова А. М., Парченко В. В., Каплаушенко А. Г. Імуномодельюча дія препарату триазолінового ряду щодо імунізації щенят у порівнянні з фоспренілом // Ветеринарні науки. Зб. наук. праць Луганського нац. аграрного ун-ту. – Луганськ, 2008. – № 92. – С. 92–96.
7. Кацюмбас І. Я. Комплексна оцінка впливу ветеринарних препаратів на морфофункціональний стан імунної системи. Метод. рекомендації. – К., 2009. – 63 с.
8. Машковский М. Д. Лекарственные средства. – М.: Медицина, 1986. – Т. 1. – 621 с.; Т. 2. – 575 с.
9. Обушак Н. Д., Матийчук В. С., Мартяк Р. Л. Синтез гетероциклов на основе продуктов анионирования непредельных соединений. Продукты галогенирования акриловой кислоты и ее эфиров в синтезе производных бензо[*b*]тиофена // Химия гетероциклич. соединений. – 2003. – № 7. – С. 1019–1026.
10. Онищук Ф. Д., Таймасуков А. А., Макрушин А. Б. Эффективность нового препарата лозевалея в птицеводстве // Вестн. ветеринарии. – 2000. – Т. 2, № 16. – С. 89–91.
11. Панасенко О. І. Синтез, перетворення, фізико-хімічні та біологічні властивості похідних 1,2,4-триазолу. Дис. ... д-ра фарм. наук. – К., 2005. – 396 с.
12. Пат. на корисну модель № 36330 Україна, МПК 2006 С07D 249/00 А61К 31/41. Похідні 1,2,4-триазолу, що виявляють протівірусну активність по відношенню до вірусів курячих ембріонів / Книш Є. Г., Парченко В. В., Панасенко О. І. та ін. Заявник та патентовласник Запорізький держ. мед. ун-т та автори. – № u 2008 05224. Заявл. 22.04.08; Опубл. 27.10.08, Бюл. № 20.
13. Пат. на корисну модель № 87184 Україна, МПК 2009 С07D 249/12 (2007.01) С07D 401/02 (2007.01) С07D 401/14 (2007.01) С07D 405/04 (2009.01) С07D 413/02 (2007.01) С07D 413/14 (2007.01) А61К 31/4196 А61Р 1/16 (2007.01) А61Р 17/18 А61Р 37/04 (2007.01). Похідні 1,2,4-триазол-3-ілтіо)ацетатної кислоти, що проявляють антиоксидантну, гепатопротекторну та імуностимулюючу активності / Книш Є. Г., Парченко В. В., Панасенко О. І. та ін. Патентовласник Панасенко О. І. – № а 2007 08918. Заявл. 02.08.07; Опубл. 10.02.09, Бюл. № 12.
14. Пат. 90983 Україна, А61К 31/4196, А61К 9/06, А61Р 29/00. Мазь для корекції перебігу запальних процесів / Книш Є. Г., Парченко В. В., Панасенко О. І. та ін. – № а 2009 10356; Заявл. 12.10.09; Опубл. 10.06.10, Бюл. № 11.
15. Пат. на корисну модель № 47942 Україна, МПК 2009 С07D 249/00 А61К31/4196 А61Р 17/18 А61Р 1/00 А61Р 37/00 А61К 9/00. Гідрофільна мазь для лікування запалень шкіри / Книш Є. Г., Парченко В. В., Панасенко О. І. та ін. Заявник та патентовласник Запорізький держ. мед. ун-т та автори. – № u 2009 10315. Заявл. 12.10.09; Опубл. 25.02.10, Бюл. № 4.
16. Парченко В. В., Панасенко О. І., Книш Є. Г. та ін. Протівірусна активність солей 2-[5-(фуран-2-іл)-4-*R*-1,2,4-триазол-3-ілтіо]ацетатних кислот // Фармац. журн. – 2008. – № 6. – С. 79–85.
17. Линник В. С., Пархоменко Л. И., Аль Нури Ахмед и др. Повышение продук-

тивности перепелов (*Coturnix coturnix japonica*) синтетическими производными 1,2,4-триазола // Наук. вісник Львівського нац. ун-ту. – 2011. – Т. 13, № 4 (50), Ч. 3. – С. 173–177.

18. Савченко Л. В. Клінічна фармакологія тіотриазоліну (огляд літератури) // Укр. мед. альманах. – 2008. – Т. 11, № 3. – С. 212–217.

19. Матійчук В. С., Мартяк Р. Л., Обушак М. Д., Василюшин Р. Я. Синтез аналогів фенікаберану з арильними замісниками // Фармац. журн. – 2002. – № 6. – С. 45–51.

20. Таймасуков А. А., Онищук Ф. Д., Мирошниченко В. П. Применение препарата лозеваль в птицеводстве. Информ. листок № 136-99. – Краснодар, 1999.

21. Таймасуков А. А., Онищук Ф. Д., Антипов В. А. Препарат «Лозеваль» в птицеводстве. Информ. листок № 2003-127. – Краснодар, 2003.

22. Таймасуков А. А. Лозеваль при болезнях птицы. Информ. листок № 2003-126. – Краснодар, 2003.

23. Царенко П. П. Повышение качества продукции птицеводства: пищевые и инкубационные яйца. – Л.: Агропромиздат, Ленинград. отд., 1988. – 240 с.

24. Шваб А. А. Показатели естественной резистентности перепелов в постнатальном онтогенезе и при введении в рацион концентрата молочной сыворотки. Автореф. дис. ... канд. биол. наук. – Новосибирск, 2010. – 24 с.

25. Golovan A. V., Nesterova N. V., Zagorodnya S. D. et al. Inhibitors of Epstein-Barr virus reproduction – ribonucleosides of 3-substituted 1,2,4-triazino[5,6-b][1,4]benzothiazines // Mikrobiol. Zhurn. – 2010. – V. 72, N 2. – P. 36–42.

26. Krause M., Truchlirski J., Rostek K. Evaluation of biochemical hematological and immunological parameters of turkey treated 1,2,4-Triazole derivative // W: Biologiczna rola pierwiastkow XII Naukowa Lubelska Konferencja Magnezologiczna, Lublin, 30 Maja. – Lublin, 2009. – P. 32.

27. Bamelis F. R., De Ketelaere B. et al. Non invasive methods for eggs quality evaluation // Worlds Poultry Science J. – 2007 – Suppl. XII Eurohen Poultry Conference (EPS). – P. 709–716.

28. De Logu A., Palchykovska L. G., Kostina V. G. et al. Novel N-aryl- and N-heteryl phenazine-1-carboxamides as potential agents for the treatment of infections sustained by drug-resistant and multidrug-resistant Mycobacterium tuberculosis // Int. J. Antimicrob. Agents. – 2009. – V. 33, N 3. – P. 223–229.

29. Teusan A., Vacaru-Opris I., Nebsan V. Aspects regarding some morphological values of the domestic quail eggs (*Coturnix coturnax japonica*) // Lucrari stiintifice Zootehnie si Biotehnologii. – 2008. – V. 2. – P. 709–715.

Надійшла до редакції 27. 02. 2012.

В. В. Парченко

S-ПРОИЗВОДНЫЕ 1,2,4-ТРИАЗОЛА КАК ПОТЕНЦИАЛЬНЫЕ ОРИГИНАЛЬНЫЕ ОТЕЧЕСТВЕННЫЕ ВЕТЕРИНАРНЫЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА

Ключевые слова: новые S-производные 1,2,4-триазола, фармакологическая активность, ветеринарные лекарственные средства

РЕФЕРАТ

Цель исследований – обобщение данных литературы по изучению фармакологической активности новых S-производных 1,2,4-триазола, которые могут быть перспективными для внедрения в ветеринарную практику и создания на их основе нового отечественного ветеринарного лекарственного средства.

V. V. Parchenko

NEW S-DERIVATIVES OF 1,2,4-TRIAZOLES AS POTENTIAL ORIGINAL HOME OF VETERINARY PHARMACEUTICALS

Key words: new S-derivatives of 1,2,4-triazoles, pharmacological activity, the veterinary medicinal product

S U M M A R Y

The aim of our study was known and accessible synthesis of literary material for studying the pharmacological activity of new S-derivatives of 1,2,4-triazoles, which may be promising for the implementation of the veterinary practice and development of a new national veterinary medicinal product.