

ПРОТИВТОМЛЮВАЛЬНА ДІЯ АЛКІЛПОХІДНИХ 5-(ФУРАН-2-ІЛ, 2-МЕТИЛФУРАН-3-ІЛ)-4-АМІНО-1,2,4-ТРИАЗОЛ-3-ТІОНІВ

Ключові слова: втомлюваність, актопротекторна дія, похідні 1,2,4-триазолу

Втомлюваності організму є безліч визначень, але в цілому її можна охарактеризувати як почуття важкості, яке виникає у разі ініціювання або підтримки добровільної фізичної або розумової діяльності, що пов'язані з роботою на рівні своїх нормальних здібностей [1, 2]. Втомлюваність можна умовно розділити на фізичну втому і розумову втому.

Фізична втома, так звана периферична втома, може супроводжуватися погіршенням продуктивності. Було визначено кілька факторів, які спричинюють фізичну втому під час навантажень, а саме – виснаження джерел енергії, таких як глікоген, вироблення і накопичення продуктів обміну речовин, таких як молочна кислота і аміак, дисбаланс між окисно-відновними процесами в організмі, тобто перехід організму в стан окисного стресу [3].

Проблема терапії втомлюваності полягає в пошуках ефективних препаратів, які впливають на механізми його розвитку та спрямовані на відновлення функції клітин, зокрема підвищення активності ферментів антиоксидантної системи захисту організму. Таким чином, фармацевтична і медична практика все більш зацікавлена в засобах, які можуть не тільки допомогти поліпшити фізичні здібності організму, а й відтермінувати втому або прискорити період відновлення організму, але при цьому мати менше побічних ефектів [4, 5].

На нашу думку, такими засобами можуть виступати похідні 1,2,4-триазолу, які мають низьку токсичність та широкий спектр фармакологічної дії [6].

Таким чином, **метою** наших досліджень було вивчення противтомлювальної (актопротекторної) дії похідних 1,2,4-триазолу, а також встановлення закономірностей відносно хімічної будови та фармакологічної дії похідних 1,2,4-триазолу.

Матеріали та методи дослідження

У дослідженнях було використано похідні 5-(фуран-2-іл, 2-метилфуран-3-іл)-4-аміно-4*H*-1,2,4-триазол-3-тіону (табл. 1), які вперше синтезовано в лабораторії органічного синтезу кафедри токсикологічної та неорганічної хімії Запорізького державного медичного університету.

Для визначення умов дозування досліджуваних речовин попередньо здійснювали вивчення загальнотоксичної дії та гострої токсичності досліджуваних сполук, яке виконували за експрес-методом В. Б. Прозоровського [7], та ступінь токсичності оцінювали за К. К. Сидоровим [8].

Похідні 5-(фуран-2-іл, 2-метилфуран-3-іл)-4-аміно-4H-1,2,4-триазол-3-тіону

№ з/п	Сполука	R
1	1a	C ₃ H ₇
2	2a	C ₃ H ₇
3	1b	C ₄ H ₉
4	2b	C ₄ H ₉
5	1c	C ₅ H ₁₁
6	2c	C ₅ H ₁₁
7	2d	C ₆ H ₁₃
8	1d	C ₇ H ₁₅
9	2e	C ₇ H ₁₅
10	1e	C ₈ H ₁₇
11	2f	C ₈ H ₁₇
12	1f	C ₉ H ₁₉
13	2g	C ₉ H ₁₉
14	1g	C ₁₀ H ₂₁

Досліди виконано на групі білих нелінійних щурів масою 163–214 г. Для вивчення актопротекторної активності використано метод примусового занурення у воду з навантаженням 10% від маси щура. Навантаження фіксували біля основи хвоста тварин. Плавання виконували до виснаження, яке фіксували після 10-секундного занурення лабораторних тварин під воду. Щурів занурювали поодиночі у ємність із шаром води 60 см. Температура води становила 24–27 °С. Досліджувані сполуки та еталон порівняння Рибоксин вводили внутрішньоочеревинно за 20 хв до початку занурення тварин. Речовини вводились в дозі 1/10 від LD₅₀ [9], а референс-препарат Рибоксин у дозі 100 мг/кг (розчин для ін'єкцій Рибоксин-Дарниця, 20 мг/мл по 5 мл) [10]. Час запливу реєстрували в секундах. Для порівняння використовували також контрольну групу тварин, які внутрішньоочеревинно отримували фізіологічний розчин за 20 хв до занурення. Утримання та дослідження здійснювали згідно з науково-практичними рекомендаціями та етичними нормами поводження з лабораторними тваринами [11].

Одержані дані оброблено статистично за допомогою стандартного пакета програм Microsoft Office 2007 та «STATISTICA® for Windows 6.0». Достовірність міжгрупових відмінностей за даними експериментів встановлювали за допомогою t-критерію Стьюдента. Рівень статистичної значущості відмінностей результатів досліджень – $p < 0,01$ [12].

Результати дослідження та обговорення

Зрезультатами виконаних досліджень було встановлено, що серед досліджуваних речовин для подальших поглиблених досліджень може бути рекомендована лише одна сполука **1d**, яка за своїм актопротекторним ефектом перевищує референс-препарат Рибоксин з показником тривалості примусового плавання $275,14 \pm 1,62$ с ($20,9\Delta\%$, $p \leq 0,01$), тоді як група тварин, яким застосовували референс-препарат Рибоксин, плавала з показником $274,43 \pm 2,30$ с ($20,59\Delta\%$, $p \leq 0,01$), що не набагато менше, ніж у разі застосування 3-гептилтіо-5-(фуран-2-іл)-4-аміно-1,2,4-триазолу (**1d**).

Серед досліджуваних алкілпохідних 1,2,4-триазолу привертає до себе увагу 3-октилтіо-5-(фуран-2-іл)-4-аміно-1,2,4-триазол (**1e**), який не перевищує за своєю дією референс-препарат Рибоксин із показником $270,57 \pm 5,57$ с ($18,9\Delta\%$, $p \leq 0,01$).

Слід зазначити, що решта досліджуваних похідних 1,2,4-триазолу, які містять за C_5 -атомом вуглецю фурановий замісник, не виявляють актопротекторних властивостей. Проте якщо ввести за вищезазначеним атомом вуглецю 2-метилфуран-3-ільний залишок, спостерігається незначна актопротекторна дія досліджуваних похідних 1,2,4-триазолу.

Т а б л и ц я 2

Актопротекторна активність похідних 5-(фуран-2-іл, 2-метилфуран-3-іл)-4-аміно-4H-1,2,4-триазол-3-тіону та його S-похідних ($n = 7$)

№ з/п	Сполука/група	Доза, мг/кг	Тривалість примусового плавання, с	$\Delta\%$
1	Контроль (фіз. р-н)	–	$227,57 \pm 2,73$	–
2	Рибоксину р-н (20 мг/мл)	100	$274,43 \pm 2,30^*$	20,59
3	1a	83,4	$161,14 \pm 4,15^*$	-29,19
4	1d	51,4	$275,14 \pm 1,62^*$	20,90
5	1e	89,8	$270,57 \pm 5,57^*$	18,90
6	1g	90,0	$163,14 \pm 30,4$	-28,31
7	1b	113,1	$173,86 \pm 23,21$	-23,60
8	1c	84,2	$224,57 \pm 15,67$	-1,32
9	1f	72,6	$168,14 \pm 19,88^*$	-26,11
10	2a	157,0	$119,57 \pm 16,81^*$	-47,46
11	2b	45,0	$112,86 \pm 30,84^*$	-50,41
12	2c	124,5	$202,86 \pm 22,33$	-10,86
13	Контроль	–	$229,86 \pm 4,83$	–
14	2d	35,7	$257,57 \pm 7,08^*$	12,06
15	2e	26,3	$244,14 \pm 7,87$	6,22
16	2f	31,4	$266,14 \pm 4,11^*$	15,79
17	2g	52,5	$244,86 \pm 8,07$	6,53

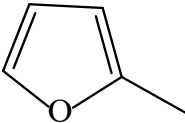
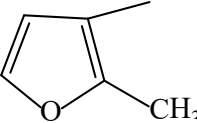
П р и м і т к и: * – дані достовірні відносно контрольної групи, $p < 0,01$;

n – кількість щурів у групі.

Так, серед алкілпохідних 5-(2-метилфуран-3-іл)-4-аміно-4H-1,2,4-триазол-3-тіонів (2a–g) найвиразнішу актопротекторну дією має 3-октилтіо-5-(2-метилфуран-3-іл)-4-аміно-1,2,4-триазол (**2f**), у разі застосування якого тривалість примусового плавання зростає порівняно з контрольною групою на 15,79% ($p \leq 0,01$).

Здійснивши аналіз одержаних даних, нами були встановлені деякі закономірності залежності актопротекторної дії синтезованих сполук від хімічної структури (табл. 3).

Залежність «будова – актопротекторна дія»

№ з/п	Замісник за C ₅ -атомом ядра 1,2,4-триазолу	Замісник за C ₃ -атомом ядра 1,2,4 триазолу	Активність	Замісник за C ₃ -атомом ядра 1,2,4-триазолу	Замісник за C ₅ -атомом ядра 1,2,4-триазолу
	R	R		R	R
1		C ₃ H ₇	Зростає активність ↓	C ₄ H ₉	
2		C ₁₀ H ₂₁		C ₃ H ₇	
3		C ₉ H ₁₉		C ₅ H ₁₁	
4		C ₄ H ₉		C ₇ H ₁₅	
5		C ₅ H ₁₁		C ₉ H ₁₉	
6		C ₈ H ₁₅		C ₆ H ₁₃	
7		C ₇ H ₁₅		C ₈ H ₁₅	

В и с н о в к и

1. Для подальших поглиблених досліджень рекомендовано сполуку **1d**, яка за показником ефективності перевищує результат контрольної групи на 20,9% та за своїм актопротекторним ефектом дещо перевищує референс-препарат Рибоксин із показником тривалості примусового плавання $275,14 \pm 1,62$ с.

2. Похідні 1,2,4-триазолу, які містять за C₅-атомом вуглецю фурановий замісник, не виявляють актопротекторних властивостей.

3. Подовження вуглеводного ланцюга в молекулі алкілтіопохідних 5-(фуран-2-іл, 2-метилфуран-3-іл)-4-аміно-4H-1,2,4-триазол-3-тіону сприяє незначному вияву актопротекторного ефекту.

Список використаної літератури

1. *Vaida Marius*. The relation between fatigue state, the recovery process and the effort's capacity of an athlete // Revista Marathon, Editura ASE, Bucuresti. – 2013. – V. V, N 1. – P. 103–109.
2. *Cristian V.* Basic theory related to the concept of fatigue and recovery // Tradition and Perspectives in Physical Education and Sport Domain THE INTERNATIONAL SCIENTIFIC CONFERENCE 3-rd April 2015. – Bucharest, 2015. – P. 75–79.
3. *Wang L., Zhang H. L., Lu R. et al.* The decapeptide CMS001 enhances swimming endurance in mice // Peptides. – 2008. – N 29. – P. 1176–1182.
4. *Шабанов П. Д., Марышева В. В., Лукк М. В., Юнусов И. А.* Отсроченное действие гидробромида 2-амино-4-ацетилтиазоло[5,4-b]индола на физическую выносливость у мышей // Эксперим. клин. фармакол. – 2010. – № 7. – С. 19–22.
5. *Yan F., Zhang Yan, Wang B. B.* Effects of polysaccharides from Cordyceps sinensis mycelium on physical fatigue in mice // Bangladesh J. Pharmacol. – 2012. – N 7. – P. 217–221.
6. *Pandeya Surendra Nath, Pathak Ashish, Mishra Rupesh.* Triazole: a potential bioactive agent (synthesis and biological activity) // IJRAP. – 2011. – V. 2 (2), N 5. – P. 1490–1494.
7. *Прозоровский В. Б.* Статистическая обработка результатов фармакологических исследований // Психофармакол. биол. наркология. – 2007. – Т. 7, Вып. 3–4. – С. 2090–2120.
8. *Сидоров К. К.* О классификации токсичности ядов при парентеральных способах введения // Токсикол. новых пром. веществ. – М., 1973. – Вып. 13. – С. 45–71.
9. Методичні вказівки по доклінічному вивченню лікарських засобів / Під ред. *А. В. Стефанова*. – К., 2001. – 567 с.
10. *Кныш Е. Г.* Синтез, физико-химические и биологические свойства N- и S-замещенных 1,2,4-триазола: Дис. ... д-ра фарм. наук. – Харьков, 1987. – 350 с.
11. *Кожмякин Ю. М., Хромов О. С., Філоненко М. А. та ін.* Науково-практичні рекомендації з утримання лабораторних тварин та роботи з ними. – К., 2002. – 155 с.
12. *Вуколов Э. А.* Основы статистического анализа. Практикум по статистическим методам и исследованию операций с использованием пакетов STATISTIC A и EXCEL: Уч. пособие. – М.: Форум, 2008. – 464 с.

Надійшла до редакції 7 квітня 2016 року.

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

А Н Н О Т А Ц И Я

Утомляемости организма есть множество определений, но в целом ее можно охарактеризовать как чувство тяжести, которое возникает при иницировании или поддержке добровольной физической или умственной деятельности, связанной с работой на уровне своих нормальных способностей. Утомляемость можно условно разделить на физическую усталость и умственную усталость.

Проблема терапии усталости заключается в поисках эффективных препаратов, которые влияют на механизмы ее развития и направлены на восстановление функции клеток, в частности повышение активности ферментов антиоксидантной системы защиты организма. Таким образом, фармацевтическая и медицинская практика все более заинтересованы в средствах, которые могут не только помочь улучшить физические способности организма, но и отсрочить усталость или ускорить период восстановления организма, но при этом иметь меньше побочных эффектов.

По нашему мнению такими средствами могут быть производные 1,2,4-триазола, которые имеют низкую токсичность и обладают широким спектром фармакологического действия.

Целью наших исследований было изучение противоутомляющего действия производных 1,2,4-триазола, а также установление закономерностей относительно химического строения и фармакологического действия производных 1,2,4-триазола.

Исследование проведено на группе белых нелинейных крыс массой 163–214 г. При изучении актопротекторной активности был использован метод принудительного погружения в воду с нагрузкой 10% от массы крысы.

Среди алкилпроизводных 5-(2-метилфуран-3-ил)-4-амино-4*H*-1,2,4-триазол-3-тионов (2а–г) самым выразительным актопротекторным действием обладает 3-октилтио-5-(2-метилфуран-3-ил)-4-амино-1,2,4-триазол (2f), при применении которого продолжительность принудительного плавания увеличивается по сравнению с контрольной группой на 15,79%.

Следует отметить, что введение по C₅-атому углерода 2-метилфуран-3-ильного остатка приводит к незначительному увеличению актопротекторного действия среди исследуемых производных 1,2,4-триазола.

Проведя анализ полученных данных, нами были установлены некоторые закономерности зависимости актопротекторного действия от химической структуры синтезированных соединений. Для дальнейших углубленных исследований рекомендовано соединение **1d**, которое по своему актопротекторному эффекту незначительно превышает референс-препарат Рибоксин и значительно превосходит результаты контрольной группы.

Key words: fatigue, antifatigue action, 1,2,4-triazole derivatives

ABSTRACT

Body fatigue has many definitions but in general it can be described as a feeling of heaviness which occurs at the initiation or support physical or mental activities related to work at their normal abilities. Fatigue can be divided into physical and mental fatigue.

Fatigue therapy problem is directed to find effective drugs, which affect the mechanisms of fatigue development and are aimed at restoring the cell functions, in particular, increase enzymes activity of the antioxidant defense system. Thus, pharmaceutical and medical practice is more interested in the tools that can help to improve the body's physical abilities and also to postpone fatigue or accelerate the recovery period of the body, but have fewer side effects.

In our opinion these future drugs could be the 1,2,4-triazole derivatives which have low toxicity and wide spectrum of pharmacological action.

Thus, the objective of our research was to investigate the antifatigue action of 1,2,4-triazole derivatives, as well as establish the patterns between the chemical structure and pharmacological action.

The research was carried out on a group of white non-linear rats weighing 163-214. The study of antifatigue activity has been used forced immersion method in water with a load of 10% of the rats weight.

Among the alkyl derivatives of 5-(2-methylfuran-3-yl)-4-amino-4*H*-1,2,4-triazole-3-thiones (2a-g) the most expressive antifatigue action had the 3-octylthio-5-(2-methylfuran-3-yl)-4-amino-1,2,4-triazole (2f). Its application had led to the increasing of the forced swimming duration in comparison with the control group to 15.79%.

It should be noted that the 2-methylfuran-3-yl administration to the C₅ carbon atom leads to a slight increasing of the antifatigue actions at studied 1,2,4-triazole derivatives.

After analyzing the data, we have established some patterns of dependings on the chemical structure of the antifatigue action of the synthesized compounds. For further in-depth research it is recommended to study the compound **1d**, which by its antifatigue effect exceeds the referent Riboxinum.

Електронна адреса для листування з авторами: danilchenko-dmitriy@mail.ru