

данном вопросе вызывают производные 1,2,4-триазол-3-тион, а именно - морфолиний 2-[5-(пиридин-4-ил)-1,2,4-триазол-3-илтио]ацетат, который является субстанцией с высокой биологической активностью. Целью работы стало проведение экспериментальных исследований эмбриотоксического действия данного вещества в постнатальном периоде белых крыс.

Ключевые слова: *морфолиний 2-[5-(пиридин-4-ил)-1,2,4-триазол-3-илтио]ацетат, эмбриотоксическое влияние, постнатальный период.*

Summary. Development of new low-emission and high domestic medicines for veterinary practice needs is one of the urgent problems of modern pharmacy. Interest in this matter causes the derivatives of 1,2,4-triazole-3-thione, namely - morpholinium 2-[5-(pyridin-4-yl)-1,2,4-triazol-3-ylthio]acetate which a substance with high biological activity. The aim of the work was to conduct experimental research embryotoxic action of the substance in the postnatal period albino rats.

Key words: *morpholinium 2-[5-(pyridin-4-yl)-1,2,4-triazol-3-ylthio]acetate, embryotoxic effect, postnatal.*

УДК 547.79:615.014.425

АНТИОКСИДАНТНА АКТИВНІСТЬ ФУРАНПОХІДНИХ 1,2,4-ТРИАЗОЛ-3-ТІОНІВ

Парченко В.В.

Запорізький державний медичний університет, Україна

Резюме. Досліджено антиоксидантні властивості нових похідних 1,2,4-триазол-3-тіонів із залишками ядра фурану «in vitro». Для об'єктивної оцінки зазначеної активності проведено незалежні дослідження за однаковою методикою. Встановлено деякі закономірності «будова-дія». Серед досліджених класів сполук, виявлено перспективну водорозчинну сполуку, для якої вивчено антиоксидантну активність «in vivo». Результати дослідження свідчать про перспективність пошуку нових антиоксидантів серед 1,2,4-триазол-3-тіонів із залишками ядра фурану.

Ключові слова: *антиоксидантна активність, фуранпохідні 1,2,4-триазол-3-тіонів.*

Вступ. Фундаментальні дослідження вітчизняних учених свідчать про перспективність пошуку біологічно активних молекул серед похідних 1,2,4-триазолу [4, 10, 13, 14]. Актуальним на сьогоднішній час залишається питання щодо вивчення антиоксидантних властивостей похідних 1,2,4-триазолу [6, 7, 10].

Метою роботи було дослідження антиоксидантних властивостей нових фуранпохідних 1,2,4-триазол-3-тіонів. Будь-який адаптивний або патологічний

процес протікає на тлі утворення активних форм кисню (АФК) і інтенсифікації вільнорадикального окислення біосубстратів. У відповідь на це відбувається активація антиоксидантної системи (АОС) організму. Її представляють низькомолекулярні сполуки – пастки радикалів, до яких відносяться вітаміни (А, С, Е, Д), біофлавоноїди, низькомолекулярні тіоли (глутатіон і ерготіони), а також антиперекисні ферменти: супероксиддисмутаза, глутатіонпероксидаза, глутатіонредуктаза, каталаза та інші. Кінцевий результат процесу адаптації – пристосування організму до нових умов довкілля або зрив адаптивних механізмів. Наслідком цього є розвиток патологічного стану, який є одним з головних чинників регуляції метаболізму – взаємовідношенням антиоксидантних і прооксидантних механізмів, іншими словами, здатністю АОС захистити клітину від вільних радикалів і перекисів.

Методи дослідження. Дослідження антиоксидантної активності на моделі неферментного ініціювання вільнорадикального окиснення (in «vitro»). В літературі накопичені багаточисельні дані, що стосуються вивчення механізмів перекисного окислення ліпідів (ПОЛ) і його ролі в нормальному і патологічному функціонуванні клітин [1, 2, 3, 6, 8], проте, окрім головного субстрата переокислення – молекул біомембран і ядерного хроматину, АФК викликають і окислювальну модифікацію білка (ОМБ), або як її ще називають – перекисне окиснення білку (ПОБ) [7, 9]. Вважають, що в стані окислювального стресу атаці АФК піддаються не лише ліпіди [1, 2, 11, 12], а в першу чергу білки плазматичних мембран. В процесі окислювальної модифікації білка утворюються різні стабільні метаболіти амінокислот, такі як альдегідфенілгідразони (АФГ) і кетонфенілгідразони (КФГ) [15].

Перспективним напрямом пошуку потенційних антиоксидантів синтетичного походження є гетероциклічна система 1,2,4-тріазолу [18]. Тому доцільно було вивчити антиоксидантні властивості нових сполук ряду 5-фурилзаміщених 1,2,4-тріазол-3-тіону. Попередні дослідження свідчать про перспективність пошуку біологічно активних молекул серед водорозчинних сполук цього класу [14]. Таким чином, саме для більшої кількості водорозчинних сполук вивчено антиоксидантну активність in «vitro» (табл. 1). Для об'єктивної оцінки антиоксидантної дії були проведені незалежні дослідження за однаковою методикою на кафедрі фармакології Запорізького державного медичного університету і в Українській медичній стоматологічній академії на базі Науково-дослідного інституту генетичних та імунологічних основ розвитку патології та фармакогенетики.

Досліджені сполуки мають у структурі активні центри щодо комплексоутворення, тому потенційно можуть утворювати різні за природою молекули з йонами Fe^{2+} . Крім цього продукти метаболізму досліджених речовин можуть утворювати SH-групи [4], які дуже широко представлені в

клітці у вигляді трипептида глутатіону і інших білків. Тіолвмісні білки беруть участь практично у всіх ключових біохімічних процесах. Вплив нових сполук дослідженого ряду на процеси ПОБ оцінювали за окислювальною модифікацією і фрагментації білку (за концентрацією окиснених білкових структур – АФГ і КФГ) в тканинах і в плазмі крові. У плазмі крові і в гомогенатах тканин визначали наявність спонтанної і металкаталізуючої модифікації білка. Даний метод оцінки заснований на реакції взаємодії окиснених амінокислотних залишків з 2,4-динітрофенілгідразином з утворенням 2,4-динітрофенілгідрозонів.

Для ініціації окислювальної модифікації білка використовували середовище Фентона (0,1 М фосфатний буфер рН 7,4, 1 мМ Fe^{2+} , 0,3 мМ H_2O_2). Для окислювальної модифікації білка проводили попереднє їх осадження за допомогою 20% розчину трихлорацетатної кислоти (КТХА). Для роботи брали два зразки біопроби: для спонтанної і для індукованої окислювальної модифікації і фрагментації білка. В якості еталонної сполуки застосовували субстанцію «Тіотриазолін». Це широко відомий у клінічній практиці препарат з антиоксидантними, мембраностабілізуючими, імуномодельюючими, холатогстимулюючими, протизапальними властивостями [5, 10]. Для контрольної групи застосовували відомі антиоксиданти: аскорбінову кислоту (для водорозчинних сполук) та вітамін Е (для жиророзчинних сполук).

Результати та їх обговорення. Результати дослідження антиоксидантної дії похідних 1,2,4-тріазол-3-тіону із залишками фрагментів фурану представлені в таблиці 1. Встановлено, що в ряді S-похідних 5-(фуран-2-іл, 2-метилфуран-3-іл)-4-R-1,2,4-тріазол-3-тіонів сполука 8 проявляє найвищу активність, але сполуки цього класу не перевищують активність сполук контрольної групи. Подовження алкільного радикалу (2, 5, 6) незначно підвищує антиоксидантну активність, а уведення ненасичених залишків за атомом Сульфуру (8) призводить до різкого підвищення активності. Серед 2-5-(фуран-2-іл, 2-метилфуран-3-іл)-4R-1,2,4-тріазол-3-ілтіо-1-арилетанонів помітних закономірностей не виявлено, але поєднання фрагментів 2-метилфенільного радикалу по четвертому положенні ядра 1,2,4-тріазолу та 2-метоксифенільного (13) сприяє появі антиоксидантної дії. Слід зазначити, що найбільшу антиоксидантну активність виявляють водорозчинні сполуки (20-31), наближаючись за силою активності до відомого лікарського засобу «Тіотриазоліну».

Особливу увагу привертає піперидиній 2-(5-(фуран-2-іл)-4-феніл-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)ацетат (85), антиоксидантна активність якого найвища. Дослідження антиоксидантної активності інших груп сполук ряду 5-фуранзаміщених 1,2,4-тріазол-3-тіонів високих показників антиоксидантної дії не виявило. За результатами обох незалежних досліджень встановлено, що

піперидиній 2-(5-(фуран-2-іл)-4-феніл-1,2,4-тріазол-3-ілтію)ацетат (85) має найбільшу антиоксидантну активність, гальмує неферментативне ініціювання вільнорадикального окиснення (ВРО), інгібує утворення спероксирадикалу, блокує накопичення АФГ і КФГ в сироватці, і, таким чином, є високоактивним антиоксидантом, а також проявляє виражену антирадикальну дію та перевищує показники антиоксидантної дії щодо відомого лікарського препарату «Тіотриазоліну». Тому в подальшому саме для піперидиній 2-(5-(фуран-2-іл)-4-феніл-1,2,4-тріазол-3-ілтію)ацетату (85) було досліджено антиоксидантну активність «in vivo».

Дослідження антиоксидантної активності піперидиній 2-(5-(фуран-2-іл)-4-феніл-1,2,4-тріазол-3-ілтію)ацетату за результатами його впливу на клінічний стан, морфологічні та біохімічні показники крові тварин (in «vivo»). Дослідження реакції організму тварин та окремих його систем при введенні «сполуки-лідеру» є наступним етапом масштабних фармакологічних досліджень [16, 17]. Продовжуючи вивчення піперидиній 2-(5-(фуран-2-іл)-4-феніл-1,2,4-тріазол-3-ілтію)ацетату (85, табл. 1) було досліджено вплив зазначеної сполуки на клінічний стан, морфологічні та біохімічні показники крові тварин, за результатами яких також можна встановити наявність антиоксидантних властивостей у піперидиній 2-(5-(фуран-2-іл)-4-феніл-1,2,4-тріазол-3-ілтію)ацетату [13]. В якості сполуки порівняння використовували субстанцію відомого лікарського засобу «Тіотриазолін». Данні проведених досліджень свідчать, що парентеральне застосування піперидиній 2-(5-(фуран-2-іл)-4-феніл-1,2,4-тріазол-3-ілтію)ацетату (85) не мало негативного впливу на клінічний статус тварин. Основні клінічні параметри (температура, частота пульсу і дихання) коливалися у межах фізіологічної норми, характерної для даного виду тварин – вони активно рухалися й приймали корм. Дані, наведені в таблиці 1, свідчать про невірогідно виражену тенденцію до наростання рівня гемоглобіну. Кількість еритроцитів мала незначне зростання в усіх дослідних групах до третьої доби й ще більше – до десятої при застосуванні піперидиній 2-(5-(фуран-2-іл)-4-феніл-1,2,4-тріазол-3-ілтію)ацетату ($p > 0,05$). Кількість лейкоцитів до початку експерименту була досить низькою для середніх показників даного виду тварин. Однак застосування зазначеної солі ($p < 0,01$) підвищувало цей показник.

Таблиця 1

Показники впливу 5-фурилзаміщених 1,2,4-тріазол-3-тіонів на перебіг окислювальної модифікації білка (дослідження «in vitro»)

Сполуки	Неферментативне ініціювання ВРО МДА, ммоль/л		Інгібування супероксидрадикалу, оптична густина		Окислювальна модифікація білку			
	2	3	4	5	АФГ	КФГ	АФГ	КФГ
Інтактні	0,03±0,002	–	–	–	0,16±0,005	0,10±0,002	–	–
Контроль	0,71±0,003	–	0,52±0,006	–	2,80±0,007	2,30±0,009	–	–
Тіотри азолін	0,44±0,003	–	0,35±0,004	–	1,21±0,004	1,00±0,002	–	–
1	0,05±0,004*	0,23±0,003*	0,28±0,005**	0,26±0,002*	0,44±0,003*	0,36±0,002*	0,26±0,002*	0,44±0,003*
2	0,15±0,006*	0,31±0,007*	0,29±0,003**	0,23±0,005*	0,32±0,003*	0,34±0,006*	0,23±0,005*	0,32±0,003*
3	0,09±0,002	0,15±0,004	0,26±0,007**	0,25±0,003*	0,41±0,005*	0,58±0,005*	0,25±0,003*	0,41±0,005*
4	0,08±0,003*	0,23±0,003*	0,31±0,002**	0,29±0,006*	0,36±0,004*	0,62±0,004*	0,29±0,006*	0,36±0,004*
5	0,11±0,005*	0,27±0,005*	0,26±0,004**	0,29±0,004*	0,42±0,002*	0,68±0,003*	0,29±0,004*	0,42±0,002*
6	0,1±0,007	0,18±0,002	0,21±0,003**	0,23±0,003*	0,46±0,002*	0,74±0,002*	0,23±0,003*	0,46±0,002*
7	0,12±0,002*	0,27±0,005*	0,27±0,007**	0,25±0,002*	0,52±0,004*	0,82±0,005*	0,25±0,002*	0,52±0,004*
8	0,17±0,006	0,29±0,004	0,22±0,005**	0,24±0,003*	0,54±0,003*	0,95±0,003*	0,24±0,003*	0,54±0,003*
9	0,04±0,003	0,16±0,005*	0,29±0,006**	0,27±0,005*	0,37±0,006*	0,75±0,007*	0,27±0,005*	0,37±0,006*
10	0,06±0,004*	0,23±0,003	0,30±0,002**	0,26±0,002*	0,49±0,007*	0,63±0,006*	0,26±0,002*	0,49±0,007*
11	0,08±0,002	0,17±0,006*	0,33±0,003**	0,30±0,002*	0,63±0,005*	0,94±0,002*	0,30±0,002*	1,07±0,005*
12	0,07±0,005	0,16±0,002*	0,23±0,006**	0,25±0,005*	0,47±0,004*	0,84±0,002*	0,25±0,005*	0,47±0,004*
13	0,13±0,005	0,24±0,003*	0,25±0,003**	0,26±0,004*	0,36±0,006*	0,92±0,003*	0,26±0,004*	0,36±0,006*
14	0,16±0,002*	0,25±0,007*	0,27±0,002**	0,21±0,007*	0,56±0,007*	0,82±0,006*	0,21±0,007*	0,56±0,007*
15	0,14±0,005	0,31±0,003*	0,29±0,007**	0,28±0,003*	0,62±0,002*	0,73±0,005*	0,28±0,003*	0,62±0,002*
16	0,12±0,003	0,26±0,005	0,28±0,004**	0,25±0,002*	0,84±0,003*	0,94±0,003*	0,25±0,002*	1,02±0,003*
17	0,1±0,006	0,22±0,003*	0,25±0,006**	0,26±0,006*	0,72±0,007*	0,72±0,006*	0,26±0,006*	0,72±0,007*
18	0,21±0,005*	0,31±0,005	0,34±0,003**	0,31±0,004*	0,67±0,004*	0,66±0,007*	0,31±0,004*	0,67±0,004*
19	0,23±0,007	0,27±0,004*	0,29±0,002**	0,31±0,002*	0,73±0,005*	0,85±0,002*	0,31±0,002*	0,73±0,005*
20	0,13±0,003	0,19±0,002*	0,22±0,005**	0,29±0,003*	0,83±0,006*	0,86±0,004*	0,29±0,003*	0,83±0,006*
21	0,12±0,002*	0,21±0,003*	0,27±0,006**	0,28±0,005*	0,77±0,002*	0,78±0,003*	0,28±0,005*	0,77±0,002*
22	0,22±0,005	0,31±0,006*	0,33±0,003**	0,32±0,004*	0,79±0,003*	0,92±0,003*	0,32±0,004*	0,79±0,003*
23	0,24±0,004*	0,31±0,007*	0,29±0,004**	0,30±0,003*	1,05±0,005*	0,87±0,002*	0,30±0,003*	1,05±0,005*
24	0,20±0,003*	0,32±0,005*	0,28±0,004**	0,26±0,006*	0,93±0,004*	0,94±0,006*	0,26±0,006*	1,08±0,004*
25	0,11±0,004	0,29±0,002	0,31±0,007**	0,30±0,002*	0,97±0,005*	0,87±0,004*	0,30±0,002*	0,97±0,005*

Продовження таблиці

1	2	3	4	5	6	7	8	9
26	0,09±0,006*	0,22±0,004*	0,29±0,006**	0,27±0,003*	1,03±0,007*	0,74±0,007*	0,27±0,003*	1,03±0,007*
27	0,08±0,004	0,19±0,003*	0,22±0,002**	0,25±0,005	0,84±0,003*	0,82±0,003*	0,25±0,005	1,03±0,003*
28	0,17±0,003*	0,26±0,005*	0,25±0,004**	0,27±0,004	0,83±0,004*	0,92±0,005*	0,27±0,004	1,05±0,004*
29	0,21±0,005*	0,30±0,006*	0,32±0,005**	0,31±0,003	0,95±0,006*	0,93±0,003*	0,31±0,003	0,95±0,006*
30	0,23±0,004	0,32±0,004*	0,35±0,004**	0,29±0,006	1,15±0,007*	0,81±0,002*	0,29±0,006	1,15±0,007*
31	0,25±0,007*	0,31±0,003*	0,31±0,003**	0,33±0,005	1,05±0,003*	0,87±0,005*	0,33±0,005	1,05±0,003*
32	0,16±0,004	0,24±0,003*	0,29±0,003**	0,31±0,002	0,82±0,003*	0,92±0,004*	0,31±0,002	0,82±0,003*
33	0,18±0,007	0,28±0,004	0,28±0,007**	0,26±0,004	0,74±0,004*	0,83±0,002*	0,26±0,004	0,74±0,004*
34	0,14±0,002*	0,22±0,003*	0,33±0,006**	0,29±0,003	0,93±0,002*	0,78±0,003*	0,29±0,003	0,93±0,002*
35	0,13±0,003	0,26±0,007*	0,27±0,002**	0,24±0,005*	0,69±0,005*	0,84±0,005*	0,24±0,005*	0,69±0,005*
36	0,16±0,004*	0,21±0,005	0,34±0,005**	0,31±0,004*	0,86±0,005*	0,70±0,002*	0,31±0,004*	0,86±0,005*
37	0,17±0,002	0,25±0,003*	0,26±0,003**	0,28±0,006*	0,76±0,004*	0,72±0,006*	0,28±0,006*	0,76±0,004*
38	0,18±0,004*	0,27±0,005*	0,32±0,002**	0,27±0,005*	0,59±0,003*	0,74±0,006*	0,27±0,005*	0,59±0,003*
39	0,11±0,006	0,23±0,006*	0,31±0,003**	0,25±0,002*	0,83±0,005*	0,86±0,005*	0,25±0,002*	0,83±0,005*
40	0,07±0,004*	0,21±0,003*	0,28±0,005**	0,26±0,002*	0,44±0,003*	0,36±0,002*	0,26±0,002*	0,44±0,003*
41	0,14±0,006*	0,33±0,007*	0,29±0,003**	0,23±0,005*	0,32±0,003*	0,34±0,006*	0,23±0,005*	0,32±0,003*
42	0,06±0,002	0,14±0,004	0,26±0,007**	0,25±0,003*	0,41±0,005*	0,58±0,005*	0,25±0,003*	0,41±0,005*
43	0,11±0,003*	0,21±0,003*	0,31±0,002**	0,29±0,006*	0,36±0,004*	0,62±0,004*	0,29±0,006*	0,36±0,004*
44	0,12±0,005*	0,23±0,005*	0,26±0,004**	0,29±0,004*	0,42±0,002*	0,68±0,003*	0,29±0,004*	0,42±0,002*
45	0,11±0,007	0,18±0,002	0,21±0,003**	0,23±0,003*	0,46±0,002*	0,74±0,002*	0,23±0,003*	0,46±0,002*
46	0,13±0,002*	0,27±0,005*	0,27±0,007**	0,25±0,002*	0,52±0,004*	0,82±0,005*	0,25±0,002*	0,52±0,004*
47	0,16±0,006	0,29±0,004	0,22±0,005**	0,24±0,003*	0,54±0,003*	0,95±0,003*	0,24±0,003*	0,54±0,003*
48	0,12±0,003	0,16±0,005*	0,29±0,006**	0,27±0,005*	0,37±0,006*	0,75±0,007*	0,27±0,005*	0,37±0,006*
49	0,13±0,004*	0,23±0,003	0,30±0,002**	0,26±0,002*	0,49±0,007*	0,63±0,006*	0,26±0,002*	0,49±0,007*
50	0,09±0,002	0,17±0,006*	0,33±0,003**	0,30±0,002*	0,63±0,005*	0,94±0,002*	0,30±0,002*	0,63±0,005*
51	0,08±0,005	0,16±0,002*	0,23±0,006**	0,25±0,005*	0,47±0,004*	0,84±0,002*	0,25±0,005*	0,47±0,004*

Продовження таблиці

1	2	3	4	5	6	7	8	9
52	0,13±0,005	0,24±0,003*	0,25±0,003**	0,26±0,004*	0,36±0,006*	0,92±0,003*	0,26±0,004*	0,36±0,006*
53	0,16±0,002*	0,25±0,007*	0,27±0,002**	0,21±0,007*	0,56±0,007*	0,82±0,006*	0,21±0,007*	0,56±0,007*
54	0,14±0,005	0,31±0,003*	0,29±0,007**	0,28±0,003*	0,62±0,002*	0,73±0,005*	0,28±0,003*	0,62±0,002*
55	0,12±0,003	0,29±0,005	0,28±0,004**	0,25±0,002*	0,84±0,003*	0,94±0,003*	0,25±0,002*	0,84±0,003*
56	0,15±0,006	0,28±0,003*	0,25±0,006**	0,26±0,006*	0,72±0,007*	0,72±0,006*	0,26±0,006*	0,72±0,007*
57	0,21±0,005*	0,30±0,005	0,34±0,003**	0,31±0,004*	0,67±0,004*	0,66±0,007*	0,31±0,004*	0,67±0,004*
58	0,23±0,007	0,27±0,004*	0,29±0,002**	0,31±0,002*	0,73±0,005*	0,85±0,002*	0,31±0,002*	0,73±0,005*
59	0,13±0,003	0,19±0,002*	0,22±0,005**	0,29±0,003*	0,83±0,006*	0,86±0,004*	0,29±0,003*	0,83±0,006*
60	0,12±0,002* *	0,21±0,003*	0,27±0,006**	0,28±0,005*	0,77±0,002*	0,78±0,003*	0,28±0,005*	0,77±0,002*
61	0,18±0,005	0,31±0,006*	0,33±0,003**	0,32±0,004*	0,79±0,003*	0,92±0,003*	0,32±0,004*	0,79±0,003*
62	0,24±0,004* *	0,33±0,007*	0,29±0,004**	0,30±0,003*	1,05±0,005*	0,87±0,002*	0,30±0,003*	1,05±0,005*
63	0,20±0,003*	0,28±0,005*	0,28±0,004**	0,26±0,006*	0,93±0,004*	0,94±0,006*	0,26±0,006*	0,93±0,004*
64	0,11±0,004	0,27±0,002	0,31±0,007**	0,30±0,002*	0,97±0,005*	0,87±0,004*	0,30±0,002*	0,97±0,005*
65	0,09±0,006*	0,21±0,004*	0,29±0,006**	0,27±0,003*	1,03±0,007*	0,74±0,007*	0,28±0,003*	1,03±0,007*
66	0,08±0,004	0,20±0,003*	0,22±0,002**	0,25±0,005	0,84±0,003*	0,82±0,003*	0,24±0,005	0,84±0,003*
67	0,17±0,003*	0,31±0,005*	0,25±0,004**	0,27±0,004	0,83±0,004*	0,92±0,005*	0,25±0,004	0,83±0,004*
68	0,19±0,005*	0,32±0,006*	0,32±0,005**	0,31±0,003	0,95±0,006*	0,93±0,003*	0,32±0,003	0,95±0,006*
69	0,17±0,004	0,31±0,004*	0,35±0,004**	0,29±0,006	1,15±0,007*	0,81±0,002*	0,27±0,006	1,15±0,007*
70	0,19±0,007*	0,31±0,003*	0,31±0,003**	0,33±0,005	1,05±0,003*	0,87±0,005*	0,33±0,005	1,05±0,003*
71	0,16±0,004	0,24±0,003*	0,29±0,003**	0,31±0,002	0,82±0,003*	0,92±0,004*	0,32±0,002	0,82±0,003*
72	0,18±0,007	0,28±0,004	0,28±0,007**	0,26±0,004	0,74±0,004*	0,83±0,002*	0,24±0,004	0,74±0,004*
73	0,14±0,002*	0,22±0,003*	0,33±0,006**	0,29±0,003	0,93±0,002*	0,78±0,003*	0,29±0,003	0,93±0,002*
74	0,13±0,003	0,26±0,007*	0,27±0,002**	0,24±0,005*	0,69±0,005*	0,84±0,005*	0,25±0,005*	0,69±0,005*
75	0,16±0,004*	0,18±0,005	0,34±0,005**	0,31±0,004*	0,86±0,005*	0,70±0,002*	0,30±0,004*	0,86±0,005*
76	0,12±0,002	0,23±0,003*	0,26±0,003**	0,28±0,006*	0,76±0,004*	0,72±0,006*	0,27±0,006*	0,76±0,004*
77	0,18±0,004*	0,25±0,005*	0,32±0,002**	0,27±0,005*	0,59±0,003*	0,74±0,006*	0,26±0,005*	0,61±0,003*
78	0,11±0,006	0,27±0,006*	0,31±0,003**	0,25±0,002*	0,83±0,005*	0,86±0,005*	0,23±0,002*	0,87±0,005*
79	0,05±0,004*	0,21±0,003*	0,28±0,005**	0,26±0,002*	0,44±0,003*	0,36±0,002*	0,28±0,002*	0,43±0,003*
80	0,15±0,006*	0,24±0,007*	0,29±0,003**	0,23±0,005*	0,32±0,003*	0,34±0,006*	0,21±0,005*	0,37±0,003*
81	0,15±0,002	0,15±0,004	0,26±0,007**	0,25±0,003*	0,41±0,005*	0,58±0,005*	0,24±0,003*	0,42±0,005*
82	0,13±0,003*	0,19±0,003*	0,31±0,002**	0,29±0,006*	0,36±0,004*	0,62±0,004*	0,28±0,006*	0,35±0,004*
83	0,11±0,005*	0,21±0,005*	0,26±0,004**	0,29±0,004*	0,42±0,002*	0,68±0,003*	0,26±0,004*	0,41±0,002*
84	0,17±0,007	0,18±0,002	0,21±0,003**	0,23±0,003*	0,46±0,002*	0,74±0,002*	0,22±0,003*	0,43±0,002*
85	0,28±0,007*	0,34±0,004*	0,37±0,005**	0,32±0,003*	1,22±0,005*	1,0±0,006*	1,31±0,006*	1,2±0,004*

Примітки: * – $p \leq 0,05$ по відношенню до контролю;

** – $p \leq 0,05$ по відношенню до тіотриазоліну

Висновки. За результатами експерименту досліджено антиоксидантні властивості нових 1,2,4-тріазол-3-тіонів із залишками ядра фурану «in vitro». Встановлено перспективність подібного пошуку. Виявлено водорозчинну сполуку, антиоксидантна активність якої найвища. Тому подальші дослідження «in vivo» антиоксидантних властивостей досліджено саме для піперидиній 2-(5-(фуран-2-іл)-4-феніл-1,2,4-тріазол-3-ілтію)ацетату. Встановлено, що застосування піперидиній 2-(5-(фуран-2-іл)-4-феніл-1,2,4-тріазол-3-ілтію)ацетату суттєво не впливало на кількість загального холестеролу, рівень якого коливався у фізіологічних межах протягом усього періоду спостережень (табл. 1). На відміну від цього, рівень триацилгліцеролів вірогідно знижувався на десяту добу при використанні усіх препаратів, що непрямо вказує на активацію ендогенних антиоксидантних властивостей організму. Також відмічалась тенденція до зниження в сироватці крові концентрації сечовини. Проведені дослідження свідчать про більш високі показники антиоксидантної активності піперидиній 2-(5-(фуран-2-іл)-4-феніл-1,2,4-тріазол-3-ілтію)ацетату (85, табл. 1) за результатами його впливу на клінічний стан, морфологічні та біохімічні показники крові тварин («in vivo») порівняно з «Тіотриазоліном».

Література

1. Андреева Л. И. Модификация метода определения перекисей липидов в тесте с тиобарбитуровой кислотой / Андреева Л. И., Кожемякин Л. А., Кишкун А. А. // Лаб. дело. – 1988. – № 11. – С. 41-46.
2. Бегова С. В. Процессы перекисного окисления липидов и система антиоксидантной защиты сыворотки крови у многорожавших женщин с гестозом в сочетании с железодефицитной анемией / Бегова С. В., Османова З. М., Омаров Н. С-М. // Вопр. гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2007. – Т. 6, № 3. – С. 23-27.
3. Беленький М. Л. Элементы количественной оценки фармакологического эффекта / М. Л. Беленький. – 2-е изд., перераб. и доп. – Л. : Медицина, 1963. – 152 с.
4. Дослідження впливу морфолінію 2-(5-(4-піридил)-4-(2-метоксифеніл)-1,2,4-тріазол-3-ілтію)ацетату на перебіг окислювальної модифікації білків та його антигіпоксична активність на моделі гіпоксії замкненого простору / А. Г. Каплаушенко, О. І. Панасенко, Є. Г. Книш [та ін.] // Укр. біофармац. журн. – Х., 2009. – № 5 (5). – С. 42-46.
5. Коган В. С. Проблемы анализа эндокринных продуктов перекисного окисления липидов / В. С. Коган, О. Н. Орлов, Л. Л. Прилипко. – М. : Медицина, 1989. – 287 с.
6. Кравець Д. С. Синтез і антиоксидантна активність 5-R-4-R₁-1,2,4-тріазол-3-тіонів та їх S-заміщених / Кравець Д. С., Каплаушенко А. Г. // Фармац. часопис. – 2007. – № 4 (4). – С. 14.

7. Каплаушенко А. Г. Синтез і антиоксидантна активність N-(2-(5-R-4-R₁-1,2,4-тріазол-3-тіо)ацетон)гідрозидів / А. Г. Каплаушенко, Д. С. Кравець, Л. В. Чадова // Медична хімія. – 2008. – № 3 (10). – С. 50-53.

8. Ланкин В. З. Роль перекисного окислення ліпидов в етиології патогенеза атеросклероза / В. З. Ланкин // Вопр. мед. химии. – 1989. – № 3. – С. 18-24.

9. Липидный обмен при неотложных состояниях / Л. В. Курашвили, В. Г. Васильков. – Пенза, 2003. – 198 с.

10. Пат. 50811 Україна, МПК 2009 C07D 231/00, C07D 231/08 (2006.01) C07D 249/12(2006.01) A61K 31/41. Похідні 1,2,4-тріазолу, що мають антирадикальну, антиоксидантну дію та антигіпоксичну активність на моделі гіпоксії замкнутого простору / Беленічев І. Ф., Каплаушенко А. Г., Павлов С. В. [та ін.] ; заявник та патентовласник Запорізький держ. мед. ун-т та автори. – № u 2009 13270 ; заявл. 21.12.09 ; опубл. 25.06.10, Бюл. № 12.

11. Хронічна токсичність морфолінію 2-(5-(4-піридил)-4-(2-метоксифеніл)-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)ацетату / А. Г. Каплаушенко, О. І. Панасенко, Є. Г. Книш [та ін.] // Фармац. журн. – 2010. – № 3. – С. 81-88.

12. Парченко В. В. Синтез, фізико-хімічні та біологічні властивості похідних 1,2,4-тріазол-3-тіону, які містять ядро фурану : дис. ... канд. фарм. наук / В. В. Парченко. – К., 2006. – 207 с.

13. Визначення можливих метаболітів деяких S-похідних 1,2,4-три-азолу / В. В. Парченко, А. Г. Каплаушенко, О. І. Панасенко, Є. Г. Книш // Укр. біофармац. журн. – 2010. – № 5 (10). – С. 32-37.

14. Георгиевский Г. В. Определение примесей в отечественных субстанциях - производных 1,2,4-триазола – методом обращенно-фазной ВЭЖХ / Г. В. Георгиевский, А. Ю. Куликов // Фармаком. – 2009. – № 2. – С. 87-98.

15. Кучеренко Л. І. Розробка технології і стандартизація таблеткованих лікарських препаратів на основі похідних 1,2,4-тріазолів : автореф. дис. на здобуття наук. ступеня д-ра фарм. наук / Л. І. Кучеренко. – Х., 2010. – 40 с.

16. Методы биохимических исследований / под. ред. М. И. Прохоровой. – Л. : Изд-во Ленингр. ун-та, 1982. – 272 с.

17. Фримель Г. Иммунологические методы : пер. с нем. / Г. Фримель. М. : Медицина, 1987. – 472 с.

18. Чадова Л. В. Пошук речовин з антиоксидантною активністю серед 5-R₁-4-R₂-1,2,4-тріазоліл-3-тіонів та їх S-похідних / Л. В. Чадова, А. Г. Каплаушенко, Д. С. Кравець // Запорж. мед. журн. – 2008. – № 2, т. 1. – С. 109-112.

Summary. The antioxidant properties of new derivatives of 1,2,4-triazoles-3-thiones with remains of furan nucleus «in vitro» are investigated. For an objective evaluation of that activity conducted independent research by the same method. Some patterns «structure-performance» are established. The promising water-soluble compounds was found among the investigated classes of compounds, for which studied the antioxidant activity «in vivo». The survey results indicate a promising finding new antioxidant 1,2,4-triazoles among 3-thiones with remains of furan nucleus.