

Р. О. Щербина, Є. В. Капелянович, Є. С. Пругло,  
О. І. Панасенко, Є. Г. Книш

## ДОСЛІДЖЕННЯ АКТОПРОТЕКТОРНОЇ АКТИВНОСТІ ПОХІДНИХ 4-R-3-(МОРФОЛІНОМЕТИЛЕН)-1,2,4-ТРИАЗОЛ-5-ТИОЛУ

Запорізький державний медичний університет, Запоріжжя, Україна

УДК 547.792'367'211.024:615.27

Р. А. Щербина, Е. В. Капелянович, Е. С. Пругло, А. И. Панасенко, Е. Г. Книш  
ИССЛЕДОВАНИЯ АКТОПРОТЕКТОРНОЙ АКТИВНОСТИ ПРОИЗВОДНЫХ 4-R-3-(МОРФО-  
ЛИНОМЕТИЛЕН)-1,2,4-ТРИАЗОЛ-5-ТИОЛА

*Запорожский государственный медицинский университет, Запорожье, Украина*

Были проведены фармакологические исследования новых производных 1,2,4-триазола с целью выявления их актопротекторных свойств. Для изучения актопротекторного действия и исследования влияния синтезированных веществ на уменьшение утомляемости организма подопытных животных, а также увеличения КПД физической работы была выбрана модель «принудительного плавания». В результате исследований выявлено, что соединение ПКР-131 (2-((3-(морфолинометилен)-4-фенил-4Н-1,2,4-триазол-5-илтио)уксусная кислота имеет тенденцию к превосходству по силе действия препарата сравнения рибоксина. Полученные результаты позволили установить некоторые зависимости связи «структура-действие».

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

UDC 547.792'367'211.024:615.27

R. O. Shcherbyna, Ye. V. Kapelyanovych, Ye. S. Pruglo, O. I. Panasenko, Ye. H. Knysn  
THE STUDING OF ACTOPROTECTIVE ACTION OF 4-R-3-(MORPHOLINOMETHYLENE)-1,2,4-  
TRIAZOLE-5-THIOLE DERIVATIVES

*The Zaporizhzhya State Medical University, Zaporizhzhya, Ukraine*

Excessive physical and neuro-psychological overload causing changes in physiological and mental condition of the employee, which lead to the development of fatigue and overwork. Exhaustion is a combination of stable unfavorable for workers health functional changes in the body, which significantly reduce productivity and can cause injury in the workplace. Thus, the search for new biologically active compounds with a strong actoprotective properties are important for modern medicine.

The purpose of our studies was to investigate the actoprotective properties of some derivatives of 4-R-3-(morpholinomethylene)-1,2,4-triazole-5-thiole and detection of some regularities according to pharmacological activity and the chemical structure of synthesized compounds.

For studying the actoprotective effect of new derivatives of 1,2,4-triazole, and determine the resistance effect of experimental animals to extreme conditions the "forced swimming model" was used. In accordance with the methodology the Inosin (Riboxin) was used as the reference drug.

As a result of the research it was found that two compounds (PKR-127 and PKR-131) demonstrated tendency to actoprotective activity, with strength which exceeded referent drug. Some regularities of the influence structure of tested substances for the pharmacological activity were established, and they can be useful in future for searching highly effective actoprotective drugs.

**Key words:** derivatives of 1,2,4-triazole, actoprotective action, fatigue.

Надмірні фізичні та нервово-психічні перевантаження зумовлюють зміни у фізіологічному та психічному станах працівника, призводять до розвитку втоми та перевтоми [3; 6]. Втома — це сукупність тимчасових змін у фізіологічному і психологічному стані людини, які з'являються внаслідок напруженої чи тривалої праці та призводять до погіршення її кількісних і якісних показників, нещасних випадків. Втома буває загальною, локальною, розумовою, зоровою, м'язовою тощо. Оскільки організм — єди-

не ціле, то межа між цими видами втоми умовна і нечітка [2; 9].

Залежно від характеру вихідного функціонального стану людини втома може досягати різної глибини, переходити у хронічну втому або перевтому. Перевтома — це сукупність стійких несприятливих для здоров'я працівників функціональних зрушень в організмі, які виникають унаслідок накопичення втоми [6].

Немає нічого незвичного в тому, що наприкінці робочого дня або тижня людина відчу-

ває втому. Тривала праця природно вичерпує енергетичні ресурси організму, причому знижується і фізична, і розумова працездатність [9]. Даний ефект особливо помітний у разі стресових ситуацій і потенціюється небажаним явищем переохолодження чи перегріву організму. Відомо [2], що основними постачальниками енергії в організмі людини є глюкоза та глікоген. Більш економно використовувати енергетичні запаси організму допомагає 2-етилтіобензімідазолу гідробромід (Бемітил®) — пре-



парат з ряду актопротекторів [7]. У свою чергу, актопротектори — це група синтетичних препаратів метаболічного невиснажувального типу дії, які запобігають втомленості, стимулюють фізичну працездатність і коефіцієнт корисної дії фізичної роботи без збільшення споживання кисню та теплопродукції [1; 7]. Додатково актопротектори можуть чинити антигіпоксичну (підвищують опір тканин до гіпоксії), антиішемічну, ноотропну (покрощують пам'ять), антиоксидантну (зменшують утворення гідроперекисів ліпідів, дієвних кон'югатів та ін.), репаративну, непряму анаболічну (підвищують синтез протеїнів, вміст глікогену у м'язах, печінці та міокарді), імуностимулювальну дію [1]. Також актопротектори зменшують швидкість робочого розпаду білків, жирів і вуглеводів. Водночас вони збільшують швидкість синтезу білків (короткої життєдіяльності) у печінці, які відповідають за швидку адаптацію організму. Отже, актопротектори — це сполуки з економізуювальною дією, оскільки сприяють виконанню певного обсягу роботи з мінімальними витратами енергії [2; 7].

Подібного ефекту можна досягти також і за допомогою стимуляторів, засобів тонізуючої дії. Останні здатні активізувати захисні сили організму, тим самим підвищуючи резистентність до екстремальних агентів. Проте під впливом актопротекторів відбувається підсилення синтезу білків, активуються антиоксидантні системи [2; 3].

Рибоксин (інозин) можна розглядати як попередник АТФ, який проявляє анаболічну дію, активізує метаболізм міокарда, підвищує активність низки ферментів циклу Кребса, стимулює синтез нуклеотидів і за хімічною структурою є подібним до сполук, що вивчаються, — нітрогеновмісних гетероциклів [1; 2].

Отже, пошук нових біологічно активних сполук з вираженими актопротекторними властивостями є насущним для сучасної медицини.

**Метою** нашої роботи був фармакологічний скринінг потенційних актопротекторів серед синтезованих похідних 4-R-3-(морфолінометилен)-1,2,4-тріазол-5-тіолу та виявлення можливих залежностей фармакологічної активності від хімічної структури досліджуваних похідних.

### Матеріали та методи дослідження

Об'єктом дослідження є нові похідні 4-R-3-(морфолінометилен)-1,2,4-тріазол-5-тіолу (табл. 1). Дані сполуки були синтезовані в лабораторії органічного синтезу кафедри токсикологічної та неорганічної хімії Запорізького державного медичного університету під керівництвом проф. О. І. Панаценка і проф. Є. Г. Книша.

Дослідження виконані на статевозрілих білих нелінійних щурах обох статей масою 107–246 г. Щури отримані з розплідника ДУ «Інститут фармакології і токсикології» НАМН України. Тварин утримували на стандартному раціоні харчу-

вання, при природному світловому режимі «день-ніч».

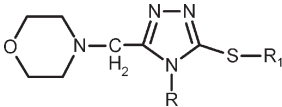
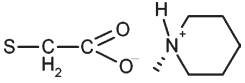
Дослідних тварин розподілили на контрольну групу (тваринам вводили фізіологічний розчин), референс-групу (еталон порівняння — Inosinum (Рибоксин Дарниця®)) та дослідні групи (тваринам вводили досліджувані сполуки). Кожна синтезована сполука досліджувалася на групі з сімох щурів (n=7).

Актопротекторну активність нових похідних 4-R-3-(морфолінометилен)-1,2,4-тріазол-5-тіолу вивчали за допомогою методу «примусового занурення» дослідних тварин у воду з навантаженням 10 % від маси тіла тварини [3; 4]. Тягар закріплювали біля основи хвоста щура, а піддослідна тварина плавала до повного виснаження, яке фіксувалося після 10-секундного занурення під воду. Щурів занурювали поодиноці у посудину великого розміру, у якій висота шару води становила не менше 60 см, а температура води — 25–27 °С.

Досліджувані сполуки, а також еталон порівняння — рибоксин вводили внутрішньочеревинно за 20 хв до початку занурення дозою 100 мг/кг. Час запливу реєстрували в се-

Таблиця 1

Похідні 4-R-3-(морфолінометилен)-1,2,4-тріазол-5-тіолу

Формула речовини	Шифр	Формула (R)	Формула (R <sub>1</sub> )
	ПКР-125	-CH <sub>3</sub>	-SH
	ПКР-127	-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	-SH
	ПКР-123	-C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	-SH
	ПКР-150	-H	-SCH <sub>2</sub> COOH
	ПКР-132	-CH <sub>3</sub>	-SCH <sub>2</sub> COOH
	ПКР-128	-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	-SCH <sub>2</sub> COOH
	ПКР-131	-C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	-SCH <sub>2</sub> COOH
	ПКР-136	-C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	-SCH <sub>2</sub> COONa
	ПКР-135	-C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	-SCH <sub>2</sub> COOK
	ПКР-139	-C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	-SCH <sub>2</sub> COONH <sub>4</sub>
	ПКР-134	-C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	



**Результати актопротекторної активності похідних  
4-R-3-(морфолінометилен)-1,2,4-тріазол-5-тіолу  
в експерименті на щурах**

Шифр/сполука	Середня тривалість примусового плавання щурів, с, $M \pm m$	$p$	Актопротекторна активність, %
Контроль (фізіологічний розчин)	240,29±12,73	—	—
Рибоксин	296,00±9,70	0,01	23,19
Контроль (фізіологічний розчин)	168,43±36,10	—	—
ПКР-125	205,29±14,33	0,11	21,88
ПКР-131	225,14±46,47	0,08	33,67
ПКР-132	151,57±18,02	0,09	-10,01
ПКР-123	166,29±24,85	0,09	-1,27
Контроль (фізіологічний розчин)	237,57±34,10	—	—
ПКР-127	222,00±14,89	0,12	31,81
ПКР-139	212,57±14,70	0,17	16,07
ПКР-134	188,14±6,96	0,27	3,21
ПР-150	194,43±42,56	0,08	-18,16
ПКР-136	183,14±17,26	0,13	-22,91
ПКР-128	182,29±12,72	0,14	-23,27
ПКР-135	140,86±25,00	0,12	-40,71

кундах. Також для порівняння використовували контрольну групу тварин, яким внутрішньочеревино за 20 хв до зачурення вводили фізіологічний розчин.

Результати досліджень опрацьовані статистичними методами аналізу на персональному комп'ютері з використанням, у тому числі, програми Microsoft Office Excel (офісний пакет програми Microsoft Office 2010®) та STATISTICA® v 10.0 (Statsoft) [5; 8]. Розраховували середні арифметичні ( $M$ ) та стандартні похибки середньої ( $\pm m$ ). Статистичну значущість міжгрупових відмінностей за даними експериментів установлювали за допомогою  $t$ -критерію Стьюдента. Використовували три рівня статистичної значущості відмінностей результатів досліджень:  $p < 0,05$ ;  $p < 0,01$ ;  $p < 0,001$ .

#### Результати дослідження та їх обговорення

Внаслідок проведених скринінгових досліджень було з'ясовано, що дві досліджувані сполуки ПКР-127 (4-етил-3-(морфолінометилен)-4Н-1,2,4-тріазол-5-тіол) та ПКР-131 (2-((3-(морфолінометилен)-4-феніл-4Н-1,2,4-тріазол-5-ілтіо)оцтова кислота)) проявляли тенденцію до актопротекторної активності, сила дії яких перевищувала препарат порівняння рибоксин на 8,62 % ( $p > 0,05$ ) та 10,48 % ( $p > 0,05$ ) щодо контролю (табл. 2). Сполуки ПКР-125 і ПКР-139 також виявляли схильність до актопротекторної активності, яка за силою дії наближалася до препарату порівняння. Усі інші сполуки (див. табл. 1) у тому чи іншому ступені проявляли тенденцію до зменшення захисних сил організму дослідних тварин в екстремальних умовах (див. табл. 2).

Під час досліджень було встановлено деякі закономірності зв'язку «структура-дія». Так, у молекулі 4-R-3-(морфолінометилен)-1,2,4-тріазол-5-тіолу

заміна метилового (ПКР-125) радикалу етиловим (ПКР-127) підвищує схильність до актопротекторної активності майже на 10 % (див. табл. 2), а подальший перехід до фенілового замісника при  $N_4$  атомі нітрогену 1,2,4-тріазолового ядра (ПКР-123), навпаки, знижує витривалість піддослідних тварин до рівня 1,27 % ( $p > 0,05$ ). Проте наявність фенілового замісника в молекулах 2-((3-(морфолінометилен)-4-R-4Н-1,2,4-тріазол-5-ілтіо)оцтових кислот (ПКР-131) значно підвищує тенденцію до стійкості піддослідних тварин щодо екстремальних умов до рівня 33,67 % ( $p > 0,05$ ). Подальший перехід до солей 2-((3-(морфолінометилен)-4-R-4Н-1,2,4-тріазол-5-ілтіо)оцтових кислот (ПКР-136, 135, 139, 134), на жаль, супроводжується зниженням актопротекторної активності. Варто відмітити лише амонійну сіль 2-((3-(морфолінометилен)-4-феніл-4Н-1,2,4-тріазол-5-ілтіо)оцтової кислоти

(ПКР-139), яка в умовах експерименту підвищує витривалість щурів до рівня 16,07 % ( $p > 0,05$ ; див. табл. 2).

#### Висновки

1. Під час експерименту встановлено, що найбільш виражену схильність до актопротекторної активності проявляє сполука 2-((3-(морфолінометилен)-4-феніл-4Н-1,2,4-тріазол-5-ілтіо)оцтова кислота, яка перевищує препарат порівняння рибоксин на 10,48 %.

2. Серед 4-R-3-(морфолінометилен)-1,2,4-тріазол-5-тіолів сполука ПКР-127 проявляє тенденцію до перевищення (31,81 %), а речовина ПКР-125 (21,88 %) наближається за силою дії до препарату порівняння рибоксину.

3. Заміна метилового (ПКР-125) радикалу на етиловий (ПКР-127) приводить до збільшення актопротекторної активності на 10 %, проте подальший перехід до фенілового замісника при  $N_4$  атомі нітрогену



1,2,4-тріазолового ядра (ПКР-123), навпаки, знижує витривалість піддослідних тварин до рівня 1,27 %.

4. Подальший перехід до солей 2-((3-(морфолінометил)-4-*R*-4*N*-1,2,4-тріазол-5-ілтіо)оцтових кислот не супроводжується підвищенням актопротекторної активності.

#### ЛІТЕРАТУРА

1. Brenner G. M. *Pharmacology* / G. M. Brenner, C. W. Stevens. – 1st ed. – Philadelphia, PA : Elsevier/Saunders, 2012. – 528 p.
2. Jeon K. W. *International Review of Cell and Molecular Biology* / K. W. Jeon. – 1st ed. Oxford : Academic, 2012. – 328 p.
3. *Фармакологическая коррекция утомления* / Ю. Г. Бобков, В. И. Виноградов, В. Ф. Катков [и др.]. – М. : Медицина, 1984. – 208 с.
4. *Доклінічні дослідження лікарських засобів : метод. рекомендації* / за ред. чл.-кор. АМН України О. В. Стефанова. – К. : Авіценна, 2001. – 528 с.

5. Ивантер Э. В. Введение в количественную биологию / Э. В. Ивантер, А. В. Коросов. – Петрозаводск : Изд-во ПетрГУ, 2011. – 302 с.

6. Крушельницька Я. В. *Фізіологія і психологія праці* / Я. В. Крушельницька. – К. : КНЕУ, 2003. – 367 с.

7. Машковский М. Д. *Лекарственные средства* / М. Д. Машковский. – 16-е изд., перераб., испр. и доп. – М. : ООО «Изд-во Новая Волна», 2014. – 1216 с.

8. Реброва О. Ю. *Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA* / О. Ю. Реброва. – М. : МедиаСфера, 2002. – 312 с.

9. Солдатов О. В. *Валеология* / О. В. Солдатов. – Х. : Українська інженерно-педагогічна академія, 2012. – 155 с.

#### REFERENCES

1. Brenner G., Stevens C. *Pharmacology*. 1st ed. Philadelphia, PA: Elsevier/Saunders, 2012. 528 p.
2. Jeon K. *International review of cell and molecular biology*. 1st ed. Oxford: Academic, 2012. 328 p.

3. Bobkov Yu.H., Vinogradov V.I., Katkov V.F., Losev S.S., Smirnov A.V. *Farmakologicheskaja korrektsiia utomleniia* [Pharmacological correction of fatigue]. Moskov, Medecina, 1984. 208 p.

4. Stefanov O.V. *Doklinichni doslidzhennya likarskykh zasobiv* [Preclinical studies of drugs]. Kiev, Avicenna, 2001. 528 p.

5. Ivanter E.V. *Vvedenie v kolichestvennuyu biologiyu* [Introduction to quantitative biology]. Petrozavodsk, PetrHU, 2011. 302 p.

6. Krushelnitska Ya.V. *Fiziologiya i psikhologiya pratsi* [Physiology and psychology of work]. Kyiv, KNEU, 2003. 367 p.

7. Mashkovskii M.D. *Lekarstvennye sredstva* [The drugs]. The 16th edit. Moscow, Novaia Volna, 2014. 1216 p.

8. Rebrova O.Yu. *Statisticheskii analiz meditsinskikh dannykh. Primeneniye paketa prikladnykh programm STATISTICA* [Statistical analysis of medical data. The use of software package STATISTICA]. Moskov, MediaSfera, 2002. 312 p.

9. Soldatov A.V. *Valeologiya* [Valeology]. Kharkiv, Ukr. inzh. acad., 2012. 155 p.

Надійшла 18.09.2014

УДК 599.323.4:616.127:577.15

І. Ф. Бленічев, Л. І. Кучеренко, О. О. Нагорна<sup>1</sup>,  
Ю. А. Волчик, І. А. Мазур, Н. В. Парнюк

## МЕТАБОЛІТОТРОПНІ МЕХАНІЗМИ КАРДІОПРОТЕКТИВНОЇ ДІЇ НОВОГО АНТИАНГІНАЛЬНОГО Й АНТИГІПЕРТЕНЗИВНОГО ПРЕПАРАТУ «ГІПЕРТРИЛ» В УМОВАХ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЇ ІШЕМІЇ МІОКАРДА

НВО «Фарматрон»,

Запорізький державний медичний університет, Запоріжжя, Україна,

<sup>1</sup> Національний медичний університет ім. О. О. Богомольця, Київ, Україна

УДК 599.323.4:616.127:577.15

И. Ф. Беленичев, Л. И. Кучеренко, Е. А. Нагорная<sup>1</sup>, Ю. А. Волчик, И. А. Мазур, Н. В. Парнюк  
МЕТАБОЛИТОТРОПНЫЕ МЕХАНИЗМЫ КАРДИОПРОТЕКТИВНОГО ДЕЙСТВИЯ НОВОГО  
АНТИАНГИНАЛЬНОГО И АНТИГИПЕРТЕНЗИВНОГО ПРЕПАРАТА «ГИПЕРТРИЛ» В УСЛОВИЯХ  
ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ ИШЕМИИ МИОКАРДА

НПО «Фарматрон», Запорожский государственный медицинский университет, Запорожье, Украина,

<sup>1</sup> Национальный медицинский университет им. А. А. Богомольца, Киев, Украина

Новый оригинальный препарат (производное 4-амино-1,2,4-триазола) Гипертрил при внутривенном введении белым беспородным крысам (2,5 мг/кг) проявляет более выраженные, чем у метопролола (10 мг/кг), кардиопротективные свойства на окклюзионной и изадрин-питуитриновой моделях инфаркта миокарда. Достоверное кардиопротективное действие у Гипертрила проявляется через 15 мин после введения, а у метопролола — через 60 мин. Важным аспектом кардиопротективного действия Гипертрила является улучшение энергообеспечения миокарда за счет активации компенсаторных цитозольно-митохондриальных шунтов энергии.

**Ключевые слова:** ишемия миокарда, производные 4-амино-1,2,4-триазола, Гипертрил, энергетический обмен.

