

АНТИГИПОКСИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ ПРОИЗВОДНЫХ 1,2,4-ТРИАЗОЛА В ЭКСПЕРИМЕНТЕ

Цыс А.В., Белай И.М., Михайлюк Е.О.

*Запорожский государственный медицинский университет,
кафедра клинической фармации, фармакотерапии и УЭФ
г. Запорожье, Украина*

Ключевые слова: гипоксия, производные 1,2,4-триазола, антигипоксанты, эксперимент.

Резюме: Одним из важнейших патогенетических компонентов различных заболеваний является гипоксическое состояние. В качестве потенциальных антигипоксантов могут быть предложены производные 1,2,4-триазола. В данной статье приводятся результаты экспериментального моделирования гемической гипоксии и оценка антигипоксической активности производных 1,2,4-триазола, с выявлением наиболее активных соединений.

Resume: Hypoxic condition is one of the most important pathogenetic aspects of the various diseases. As potential antihypoxic compounds may be proposed the derivatives of 1,2,4-triazole. This article presents the results of the hemic hypoxia experimental modeling and evaluation of antihypoxic activity among the 1,2,4-triazole derivatives, with the identification of the most active compounds.

Актуальность: Одним из важнейших патогенетических компонентов различных заболеваний, включая заболевания центральной и периферической нервной системы, сердечно-сосудистой системы и мышечной системы является гипоксическое состояние. Основой развития необратимых морфологических и биохимических изменений в вышеуказанных системах является недостаточное количество кислорода в организме, что и является ключевым понятием термина «гипоксия». Дефицит кислорода может влиять на тяжесть течения таких фатальных событий, как ишемическое повреждение головного мозга и сердца, развиваясь также при шоковых и коллаптоидных состояниях, инфекционных заболеваниях и даже при стрессовых ситуациях. Она может развиваться вследствие различных причин, основные из которых – это недостаточное снабжение организма кислородом или нарушение в процессе биологического окисления его утилизации [2,7].

В основе любых видов гипоксии лежит нарушение энергетического обмена, дестабилизация клеточных и субклеточных мембран и активация свободнорадикального окисления [1]. Изменение конформации гемопорфирина гемоглобина и его сродства к кислороду может быть одной из главных причин нарушения кислородно-транспортной системы, что было доказано в экспериментальной модели [5]. Для решения данной проблемы было сформировано множество подходов, один из которых заключается в активировании путей адаптации к гипоксии (с помощью развития неспецифической резистентности) [3].

Основную роль кислородной внутриклеточной регуляции играет функционирование митохондрий. В момент снижения доставки кислорода для клетки в них происходят функционально-метаболические изменения, приводящие к угнетению аэробного синтеза энергии. Все это происходит в течение трех основных стадий – компенсированная, декомпенсированная и терминальная, в процессе которых нарушается дыхательная цепь митохондрий. Первая стадия предусматривает инактивацию

цию НАД-зависимого пути окисления и усиление сукцинатаоксидазного пути, вторая – проявляется подавлением электронтранспортной функции дыхательной цепи в области цитохромов b-c, а также снижением количества АТФ. В терминальной стадии наблюдаются процессы ингибирования цитохромоксидазы с последующей деструкцией клеточных мембран и активацией перекисного окисления липидов. Следует отметить, что в ответ на гипоксию включаются механизмы адаптивного ответа в виде каскада сигнальных внутриклеточных передач. Свидетельством активации этих систем является активация протеинкиназ, открытие K^+ -АТФ-каналов и усиленная продукция H_2O_2 . Основным регулятором кислородного гомеостаза и контролером адаптивного ответа клетки на гипоксию, на геномном уровне, является специфический транскрипционный фактор – HIF-1 (HypoxiaInducibleFactor). Принципом и целью адаптивных факторов является повышение поступления кислорода в клетку, а также повышение сродства к молекулам кислорода [2].

Кроме того, китайские ученые в своем эксперименте на лабораторных животных (2016 год) выявили, что при воздействии острой гипоксии, изменяется уровень экспрессии генов MDR1 и MRP2, что приводит к изменениям в субстратах транспортеров, поскольку эти два гена отвечают за устойчивость к цитотоксическим фармакологическим препаратам. Таким образом, помимо всех вышеуказанных внутриклеточных биохимических нарушений, в условиях острой гипоксии, снижается устойчивость к цитотоксическим медицинским препаратам, то есть наблюдается нарушение процессов фармакодинамики [6].

В связи с частыми побочными эффектами (гипер- и гипотензия, аллергические реакции, отеки, диспепсические явления, головная боль и др.), наблюдаемыми у препаратов, считающихся антигипоксантами – пентоксифиллин, пирацетам, мексидол, эмоксипин – возникает вопрос о необходимости поиска препаратов-антигипоксантов. В качестве потенциальных антигипоксантов могут быть предложены производные 1,2,4-триазола.

Цель: выявить наличие и определить степень выраженности антигипоксического эффекта у производных 1,2,4-триазола, определить соединения-лидеры для углубленного изучения их фармакологических свойств.

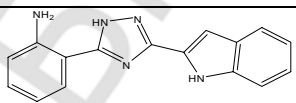
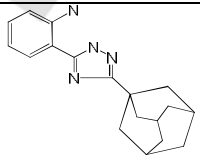
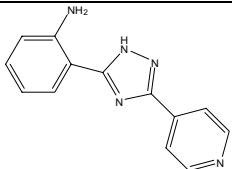
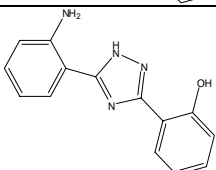
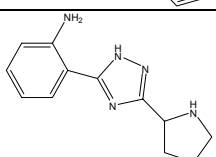
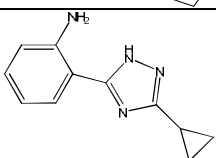
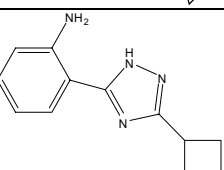
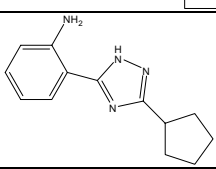
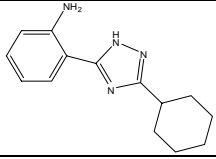
Задачи:

1. Выявить наличие антигипоксического эффекта у производных 1,2,4-триазола;
2. Провести сравнительную оценку антигипоксического эффекта у производных 1,2,4-триазола и препарата сравнения;
3. Определить среди изучаемых веществ соединения-лидеры для углубленного изучения их фармакологических свойств.

Материал и методы: Для изучения антигипоксической активности использовались белые лабораторные крысы линии Вистар массой 180-200 г. Острую гемическую гипоксию вызывали однократным внутрибрюшинным введением натрия нитрита в дозе 70 мг/кг массы животного. Моделирование гипоксии с гиперкапнией осуществляли размещением крыс в герметично закрытые стеклянные камеры одинакового объема (1 дм³). Были сформированы 11 групп по 7 лабораторных животных: 1 группа – контроль (вводился изотонический раствор натрия хлорида), 2-я

группа – вводился мексидол в дозе 100 мг/кг (как препарат сравнения), 3-11 группы – вводили исследуемые вещества – производные 1,2,4-триазола (табл. 1) в виде 10% суспензии стабилизированной твином-80 в дозе 1/10 от LD₅₀ (внутрибрюшинный путь введения) [4].

Таблица 1. Структура исследуемых производных 1,2,4-триазола

Шифр соединения	Структурная формула	LD ₅₀ , мг/кг
ВК-32		2090
ПК-274		2110
ПК-282		3340
ПК-293		1520
ПК-297		1060
ПК-354		1131
ПК-369		1740
ПК-370		1250
ПК-372		1660

Исследуемые вещества относились к 4 классу токсичности по Сидорову и были синтезированы на кафедре органической и биоорганической химии Запорожского

государственного медицинского университета под руководством профессора Коваленко С.И.

Статистическая обработка результатов проводилась при помощи программы Statistica 7.0. Определение достоверности межгрупповых отличий устанавливали с помощью t-критерия Стьюдента. Отличия между группами считали статистически значимыми при $P < 0,05$.

При выполнении эксперимента придерживались правил и норм Европейской конвенции «О защите позвоночных животных, которые используются для экспериментов или в других научных целях» (г. Страсбург, 1986) и Директивы Европейского Союза 2010/10/63 EU об экспериментах на животных, а также одобрено комиссией по биоэтике.

Результаты и их обсуждение: В ходе исследования установлено (табл. 2), что наиболее активной антигипоксической активностью по отношению к контролю обладали вещества ПК-297 и ВК-32 (показатель длительности жизни выше на 35,91% и 30,72% соответственно). В то же время при введении веществ ПК-293, ПК-274 и ПК-282 наблюдалось умеренное увеличение длительности жизни в условиях гипоксии на 17,43%, 16,77% и 16,6% соответственно по отношению к фоновому показателю. Соединение ПК-372 проявляло слабую антигипоксическую активность (увеличение показателя длительности жизни при гипоксии на 9,59%). Стоит отметить, что препарат сравнения мексидол увеличивал длительность жизни на 21,05% по отношению к группе контроля.

Таблица 2. Антигипоксическая активность производных 1,2,4-триазола

Номер соединения	Показатель длительности жизни (мин.)	Соотношение по сравнению с контрольной группой, Δ%	Достоверность по отношению к контролю
Контроль	34,41±0,77		
Мексидол	41,66±0,31	21,05 %	$P < 0,05$
ВК-32	44,99±0,69	30,72 %	$P < 0,05$
ПК-274	40,19±0,86	16,77 %	$P < 0,05$
ПК-282	40,13±0,43	16,60 %	$P < 0,05$
ПК-293	40,41±0,42	17,43 %	$P < 0,05$
ПК-297	46,77±0,79	35,91 %	$P < 0,05$
ПК-354	36,07±1,01	4,82 %	$P > 0,05$
ПК-369	35,01±0,80	1,74 %	$P > 0,05$
ПК-370	35,37±0,58	2,78 %	$P > 0,05$
ПК-372	37,71±0,64	9,59 %	$P < 0,05$

Выводы:

1. Проведенные исследования доказали перспективность класса производных 1,2,4-триазола, как высокоэффективных и малотоксичных веществ с антигипоксической активностью;

2. Наиболее активными оказались соединения ПК-297 и ВК-32, которые по силе антигипоксического действия превосходили препарат сравнения мексидол;

3. Соединения ПК-297 и ВК-32 были рекомендованы для дальнейших углубленных фармакологических исследований.

Литература

1. Бобырев В.Н. Специфичность систем антиоксидантной защиты органов и тканей основа дифференцированной фармакотерапии антиоксидантами [Текст] / В.Н. Бобырев, В.Ф. Почерняева, С.Г. Стародубцев // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2005. – Т. 57, № 1. – С. 78–86.

2. Зарубина И. В. Современные представления о патогенезе гипоксии и ее фармакологической коррекции [Текст] // Обзоры по клин. фармакол. и лек. терапии. —2011. — Т. 9, № 3 — С. 31–48.

3. Макаренко А. Н., Карандеева Ю. К. Адаптация к гипоксии как защитный механизм при патологических состояниях [Текст]/ А. Н. Макаренко, Ю. К. Карандеева // Вісник проблем біології і медицини. – 2013. – № 2 (100). – С. 27–32.

4. Стефанов О.В. Доклінічні дослідження лікарських засобів: методичні рекомендації [Текст] / Стефанов О.В. – К.: Авіцена, 2001. - 528 с.

5. Федяшкина А. Н., Максимов Г. В. Влияние гипоксии на молекулярноесостояние гемоглобина эритроцитовкрыс при физических нагрузках [Текст] / А. Н. Федяшкина, Г. В. Максимов // Вестник Мордовского университета. Серия «Биологические науки». – 2013. – № 3-4. – С. 141–144.

6. Luo B.F., Yin Q., Wang R. and oth. Effect of hypoxia on expressions of MDR1 and MRP2 in rats/ B.F. Luo, Q. Yin, R. Wang and oth. // Nan Fang Yi Ke Da Xue Xue Bao. – 2016. – №36(9). – P.1169-1172.

7. Sevryukov O.V., Volkovoy V.A., Kolisnyk O.V., Sytnik K.M. The study of the antihypoxic action of 1-phenethyl-5,7-dihydro-1h-pyrrolo [2,3-d]pyrimidin-2,4,6-trione (Dezapur) on different models of hypoxia/ O.V. Sevryukov, V.A. Volkovoy, O.V. Kolisnyk, K.M. Sytnik // News of pharmacy. – 2015. - № 3(83). – С. 76-78.