УДК 616.127-005.4-085.272.4.014.425:547.792

ДОСЛІДЖЕННЯ АНТИОКСИДАНТНОЇ ТА ПРОТИІШЕМІЧНОЇ АКТИВНОСТІ ПОХІДНИХ 1-АЛКІЛ-(КАРБОКСИАЛКІЛ)-4-БЕНЗИЛІДЕНАМІНО-1,2,4-ТРИАЗОЛІЮ БРОМІДУ В УМОВАХ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЇ ІШЕМІЇ ГОЛОВНОГО МОЗКУ

Бєленічев І.Ф., к.фарм.н., доцент

Запорізький державний медичний університет

Проведені дослідження при однобічній перев′язці загальної сонної артерії похідних 1-алкіл-(карбоксиалкіл)-4-бензиліденаміно-1,2,4-триазолію броміду свідчать, що дані сполуки мають значну антиоксидантну та протиішемічну активність.

Антиоксидантна активність досліджених сполук реалізується на ініціальних етапах ВРО за рахунок реактивації антиоксидантних ферментів (СОД, каталаза, ГПР).

Досліджені похідні 1,2,4-триазолу впливають на ішемічні пошкодження головного мозку за рахунок інтенсифікації аеробнихї шляхів окислення та збільшення енергетичного фонду нейроцитів.

Ключові слова: триазол, антиоксиданти, ішемія.

Беленичев И.Ф. ИССЛЕДОВАНИЕ АНТИОКСИДАНТНОЙ И ПРОТИВОИШЕМИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ ПРОИЗВОДНЫХ 4-АЛКИЛ-(КАРБОКСИАЛКИЛ)-4-БЕНЗИЛИДЕНАМИНО-1,2,4-ТРИАЗОЛИЯ БРОМИДА В УСЛОВИЯХ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ ИШЕМИИ ГОЛОВНОГО МОЗГА / Запорожский государственный медицинский университет, Украина

Проведенные исследования при односторонней перевязке общей сонной артерии производных 1-алкил-(карбоксиалкил)-4-бензилиденамино-1,2,4-триазолия бромида показали, что они проявляют значительную антиоксидантную и противоишемическую активность.

Антиоксидантная активность исследованных соединений реализуется на инициальных этапах СРО за счет реактивации антиоксидантных ферментов (СОД, каталазы, ГПР).

Исследуемые производные 1,2,4-триазола влияют на ишемические повреждения головного мозга за счет интенсификации аэробных путей окисления и повышение энергетического фонда нейроцитов.

Ключевые слова: триазол, антиоксиданты, ишемия.

Belenichev I.F. RESEARCH ANTIOXYDANT AND ANTIISCHEMIANT OF ACTIVITY DERIVATIVE OF 1-ALKIL-(CARBOXYALKIL)-4-BENZILIDENAMINO-1,2,4-TRIAZOLIYA BROMIDE IN CONDITIONS EXPERIMENTAL ISCHEMIA OF A HEAD BRAIN / Zaporizhzhya medical state university,Ukraine

The carried out researches at unilateral bandaging general sleepy arteries have shown derivative 1-alkil-(carboxyalkil)-4-benzilidenamino-1,2,4-triazoliya bromide, that they show significant antioxydant and antiischemiant activity.

Antioxydant activity of the investigated connections is realized on inicial stadies FRO for the account reactive antioxydant enzymes (SOD, catalase, GTP).

Researched derivative of 1,2,4-triazole influence on ischemic damage of a head brain for the account various oxigenous ways of oxidation and increase of power fund neurocytes.

Key words: triazol, antioxidants, ischemia.

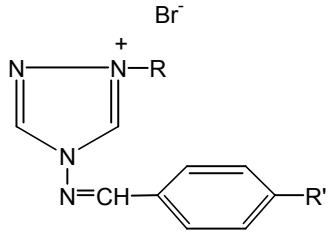
У зв′язку з визначною роллю вільнорадикального окиснення (ВРО) у патогенезі мозкових інсультів, у комплексній терапії цих захворювань широке застосування знаходять антиоксиданти (дибунол, α-токоферол, ліпін, емоксипін, тіотриазолін та інші) [5, 10]. Однак вибір антиоксидантних засобів, які використовуються в неврологічній практиці недостатній, тому пошук цих препаратів проводиться серед різних класів органічних сполук. Дослідженням останніх років виявлені антиоксидантні властивості в похідних 1,2,4-триазолу [3, 7]. Особливий інтерес у цьому плані представляють галогеніди 1-алкіл-(карбоксиалкіл)-4-бензиліденаміно-1,2,4-триазолу, оскільки відомо, що ці похідні проявляють антиоксидантну активність у дослідах in vitro та на моделі експериментальної ішемії міокарда [2, 4]. Таким чином, вивчення антиоксидантної та протиішемічної активності поміж бромідів 1-алкіл(карбоксиалкіл)-4-бензиліденаміно-1,2,4-триазолію є актуальним.

Метою цієї роботи є дослідження антиоксидантної та протиішемічної активності похідних 1-алкіл(карбоксиалкіл)-4-бензиліденаміно-1,2,4-триазолію броміду в умовах експериментальної ішемії головного мозку

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

У роботі було досліджено 10 сполук похідних 1-алкіл-(карбоксиалкіл)-4-бензиліденаміно-1,2,4-триазолію броміду (синтезовано на кафедрі фармацевтичної хімії ЗДМУ, зав. кафедрою, професор Мазур І.А.), принципова будова яких наведена в таблиці 1.

Таблиця 1. - Структура похідних бромідів 1-алкіл-(карбоксиалкіл)-4-бензиліденаміно-1,2,4-триазолію



№ п/п	Шифр сполуки	R	R^1
1.	1.2	$CH(CH_3)$–COOH	$N(CH_3)_2$
2.	1.4	$CH((CH_2)_2$–$CH_3)$-COOH	$N(CH_3)_2$
3.	1.5	$CH(CH_2$–$CH_3)$–COOH	Cl
4.	1.8	$CH(CH_2$–$CH_3)$-COOH	OCH_3
5.	1.12	$CH(CH_2$–$CH_3)$-COOH	$N(CH_3)_2$
6.	1.14	$(CH_2)_6CH_3$	OCH_3
7.	1.15	$(CH_2)_7CH_3$	OCH_3
8.	1.16	$C_6H_6C_2H_4$	$N(CH_3)_2$
9.	1.17	$(CH_2)_6CH_3$	$N(CH_3)_2$
10.	1.19	$(CH_2)_8CH_3$	$N(CH_3)_2$

Дослідження антиоксидантної та протиішемічної активності синтезованих сполук проводили на 120 білих щурах лінії Вістар, масою 220-260 грамів. Усі тварини обох статей утримувались на стандартному раціоні харчування.

Ішемію головного мозку викликали однобічною перев'язкою загальної сонної артерії [3, 7]. Препарати вводили щодня протягом 4 діб після оперативного втручання внутрішньочеревинно в дозах 1/50 $ЛД_{50}$ (приблизно 50 мг/кг), пірацетам – у дозі 200 мг/кг, дибунол та α-токоферол – підшкірно в дозі 50 мг/кг.

Тварини виводились з експерименту в ранковий час, під нембуталовим наркозом (40,0 мг/кг) на 4 добу експерименту. Після досягнення глибокого наркозу розтиналась передня стінка живота і черевна порожнина, і після введення голки в район біфуркації аорти проводився забір крові. У тварин з експериментальною ішемією головного мозку швидко розкривалась черепна коробка, витягували ішемізовану півкулю і заморожували в рідкому азоті.

Кров збирали в пробірки, оброблені трилоном Б (200 мг на 100,0 мл фізіологічного розчину), яка знаходилась у льодовій бані. Після центрифугування (3000 об/хв) плазма збиралась на дослідження. Еритроцити після двократного обмивання фізіологічним розчином підлягали холодовому гемолізу, гемолізат розводили 1:500. Заморожені в азоті тканини головного мозку гомогенізували у фарфорових ступках. Екстракцію цитозольної фракції розводили 0,15 М розчином КСl з розрахунку тканини- розчин КСl 1:40 [11].

Після центрифугування при +4°С при 1500 g супернатант зливали в чисті пробірки. З осаду проводили екстракцію ліпідів 5,0 мл гептан-ізопропанольною сумішшю (2:1) за методом Кейтса [7]. Безбілковий екстракт одержували додаванням точної наважки гомогенату тканини в хлорну кислоту (0,6 М $HClO_4$), з подальшою нейтралізацією 5 М K_2CO_3 по метилоранжу [11].

Інтенсивність процесів ВРО в тканинах головного мозку оцінювали по накопиченню початкових, проміжних та кінцевих продуктів – дієнових кон'югантів (ДК), триєнкетонів (ТК) і малонового діальдегіду (МДА) [1, 8].

Стан антиоксидантної системи оцінювали по активності супероксиддисмутази (СОД), каталази, глутатіонпероксидази (ГПР) та α-токоферолу [3, 9, 11, 12]. Стан вуглеводньо-енергетичного обміну визначали по рівню аденілових нуклеотидів, лактату, пірувату і малату [11].

Активність мозкової фракції креатинфосфокінази (ВВ-КФК) визначали після розділу на сефадексі ДЄАЄ-А-50, за оптичним тестом Варбурга [10].

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Внутрішньочеревне введення 5 сполук похідних 1-алкіл-4-бензиліденаміно-1,2,4-триазолію броміду в процесі формування експериментальної патології в дозах, відповідно 1/50 їх $ЛД_{50}$, приводило до гальмування процесів ПОЛ в ішемізованій півкулі головного мозку. Усі сполуки, які досліджували, проявляли антиоксидантну активність і за силою діючого ефекту перевершували стандартні антиоксиданти – α-токоферолу ацетат і дибунол (табл. 2, 3).

Таблиця 2. - Вплив бромідів 1-алкіл-(карбоксиалкіл)-4-бензиліденаміно-1,2,4-триазолію на вміст продуктів ВРО в ішемізованому головному мозку (мкмоль/г тканини).

№ п/п	Сполуки	ДК	% змін	ТК	% змін	МДА	% змін
1.	Інтактна група	3,15±0,26		0,61±0,013		0,53±0,025	
2.	Однобічна перев'язка загальної сонної артерії	5,09±0,38		1,31±0,024		1,16±0,025	
3.	1.16	2,58±0,23*	–49,3	0,58±0,034*	–55,7	0,511±0,022 *	–55,9
4.	1.14	4,37±0,38	–14,1	0,98±0,064*	-25,1	0,64±0,041*	–44,8
5.	1.19	4,02±0,38*	–21,0	0,64±0,013*	–51,4	0,88±0,090*	–24,1
6.	1.17	3,92±0,18*	–22,9	0,72±0,022*	–45,0	0,53±0,029*	–54,1
7.	1.15	3,77±0,11*	–25,9	0,60±0,031*	–54,1	0,72±0,035*	–37,9
8.	α-токоферола ацетат	4,77±0,19	–4,2	1,00±0,034	–19,3	1,51±0,05*	–23,7
9.	Дибунол	4,05±0,19	–18,7	0,90±0,054	–27,4	1,39±0,07*	–29,2
10.	Контроль	4,96±0,12		1,24±0,062		1,97±0,04	
11.	Інтактна група	1,16±0,10		0,51±0,01		0,61±0,05	
12.	Однобічна перев'язка загальної сонної артерії	3,24±0,12		1,12±0,04		0,97±0,12	
13.	1.8	2,37±0,24*	-26,8	1,00±0,01*	–10,7	0,76±0,078*	–21,6
14.	1.12	2,59±0,21*	–20,0	1,05±0,02*	–6,2	0,62±0,042*	–36,0
15.	1.5	2,26±0,10*	–30,2	0,84±0,03*	–25,0	0,67±0,045*	–30,9
16.	1.2	3,01±0,22*	–7,1	1,10±0,04	–1,7	0,68±0,082*	–29,9
17.	1.4	3,12±0,27	–3,7	1,10±0,01	–1,7	0,78±0,026*	–19,7

Примітка: * – P< 0,05 по відношенню до контролю

Подальше збільшення числа вуглецевих атомів у замісніку в положенні 1 призводять до зниження антирадикальних властивостей (1.19) при незмінності антиперекисних (табл. 3), активність СОД при призначенні сполуки 1.19 продовжувала пригнічуватись і була нижчою на 30% по відношенню до контрольних показників, а активність ГПР досягла показників інших сполук цього ряду. Зменшення антирадикальних властивостей сполук викликало зменшення активності в цілому. Так, вміст ДК, ТК і МДА знижувався на 21,0; 51,4 і 24,1%%.

Ведення в п-положення бензиліденаміну замість диметиламіну метоксигрупи (1.15, 1.14) приводить до посилення як антирадикальної, так і антиперекисної активності. Сполука 1.15 підвищувала активність СОД вище рівня не прооперованих тварин, сполука 1.14 аналогічно діяла по відношенню до ГПР. Обидві сполуки ефективно запобігали витраченню α-токоферолу у реакціях ПОЛ. У результаті такого впливу на етапи розвитку ПОЛ дані сполуки успішно гальмували накопичення його продуктів у тканинах головного мозку (табл. 2).

Порівнюючи антиоксидантну дію сполук вивченої групи з дією еталонних антиоксидантів (α-токоферол, дибунол) при гострому порушенні мозкового кровообігу, було встановлено, що сполуки цього ряду реалізують свій ефект як на ініціальних етапах ВРО, так і на вільнорадикальному етапі розвитку ВРО, а також на етапі пероксидації. Дибунол і α-токоферол впливають лише на кінцевий (перекисний) етап розвитку ВРО, знижуючи лише кінцеві продукти (ТК і МДА). Дані сполуки здатні реагувати як з активними формами кисню, так і запобігати їх утворенню, що нормалізує порушення тонких ланцюгів метаболізму.

При курсовому призначенні в гострому періоді ішемії похідних 1-алкіл-4-бензиліденаміно-1,2,4-триазолію броміду виявлено виражений їх вплив на показники вуглеводно-енергетичного обміну (табл. 4, 5). Так, спостерігалося деяке збільшення вмісту АТФ у мозкових тканинах, причому сполуки 1.16 і 1.15 за силою ефекту конкурували з пірацетамом (+55,4%).

Таблиця 3. - Вплив бромідів 1-алкіл-(карбоксиалкіл)-4-бензиліденаміно-1,2,4-триазолію на активність антиоксидантних ферментів і вміст α-токоферолу в ішемізованому головному мозку

№ п/п	Сполуки	СОД у.о./мг білку/хв.	% змін	Каталаза мкат/мг білку/хв.	% змін	ГПР мкм/мг білку/хв.	% змін	α-токоферол мкмоль/г тканини	% змін
1.	Інтактна група	238,4±26,8		6,70±0,25		95,2±0,89		4,16±0,18	
2.	Однобічна перев'язка загальної сонної артерії	113,0±13,8		4,86±0,31		36,4±0,47		2,76±0,07	
3.	1.16	280,8±22,6*	+147,7	8,43±0,24*	+74,4	117,6±0,89*	+223,0	10,5±0,32*	+280,4
4.	1.14	192,3±9,2*	+69,9	6,49±0,13*	+33,4	183,6±1,27*	+408,3	7,05±0,36*	+155,6
5.	1.19	79,0±0,27*	–30,0	6,07±0,60*	+24,7	118,2±1,11*	+227,2	6,96±0,13*	+152,1
6.	1.17	159,4±14,7*	+41,0	6,39±0,47*	+31,5	128,4±1,12*	+255,8	5,88±0,24*	+113,0
7.	1.15	400,1±25,7*	+253,9	6,45±0,30*	+32,7	103,2±0,57*	+186,0	7,11±0,24*	+158,2
8.	α-токоферола ацетат	110,7±2,4	+5,3	5,25±1,08	+15,3	36,6±2,3	+4,8	5,66±0,27*	+57,2
9.	Дибунол	111,1±4,1	+5,8	5,69±2,40*	+17,3	36,8±12,7	+4,9	4,66±0,27*	+29,4
10.	Контроль	105,05±2,7		4,85±0,07*		34,9±2,4		3,60±0,12	
11.	Інтактна група	202,0±26,8		6,1±0,43		69,0±11,1		4,73±0,22	
12.	Однобічна перев'язка загальної сонної артерії	44,3±4,2		1,8±0,4		34,5±3,1		3,10±0,49	
13.	1.8	163,2±18,7*	+268,3	6,2±0,27*	+244,8	40,0±2,6*	+15,9	4,51±0,20*	+45,4
14.	1.12	89,6±15,5*	+102,1	6,9±0,46*	+281,1	47,4±2,5*	+31,5	4,43±0,25*	+42,9
15.	1.5	124,5±10,9*	+181,0	6,7±0,37*	+274,2	41,3±2,x*	+19,8	4,26±0,26*	+37,4
16.	1.2	43,9±4,9	–0,9	6,4±0,07*	+255,1	31,4±1,6*	–8,8	3,65±0,36*	+17,7
17.	1.4	64,0±4,8	+44,5	7,03±0,22*	+289,4	39,7±1,7*	+15,5	3,77±0,23*	+21,6

Примітка: * – P< 0,05 по відношенню до контролю

Важливим моментом у дії даних сполук було те, що збільшення АТФ відбувалося на фоні збільшення вмісту його попередника — АДФ і зниження АМФ. Сполуки, які досліджувались, підсилювали утилізацію продуктів гідролізу АТФ, перевершуючи в цьому плані пірацетам, що у свою чергу, мабуть приводило до гальмування утворення супероксидрадикалу в ксантиноксидазний системі. Збільшення вмісту АТФ відбувалося як при активації процесів гліколізу, так і значною мірою— циклу Кребса.

Таблиця 4. - Вплив похідних 1-алкіл-(карбоксиалкіл)-4-бензиліденаміно-1,2,4-триазолію броміду на вміст аденілових нуклеотидів в ішемізованому головному мозку (мкмоль/г тканини)

№ п/п	Сполуки	АТФ	% змін	АДФ	% змін	АМФ	% змін
1.	Інтактна група	2,20±0,06		0,43±0,04		0,14±0,01	
2.	Однобічна перев'язка загальної сонної артерії	1,19±0,18		0,33±0,02		0,18±0,01	
3.	1.16	1,70±0,11*	+42,8	0,47±0,05*	+42,4	0,14±*0,03*	–22,2
4.	1.14	1,34±0,9*	612,6	0,40±0,03*	+21,2	0,19±0,04*	+5,5
5.	1.19	1,26±0,12*	+5,8	0,39±0,04*	+18,1	0,22±0,05*	+22,2
6.	1.17	1,32±0,16*	+10,9	0,40±0,02*	+21,2	0,20±0,04*	+11,1
7.	1.15	1,34±0,12*	+37,8	0,45±0,01*	+36,3	0,46±0,01*	–11,2
8.	Пірацетам	1,85±0,15*	+55,4	0,52±0,06*	+57,5	0,16±0,02*	–11,2
9.	Інтактна група	2,00±0,04		0,40±0,02		0,12±0,01	
10.	Однобічна перев'язка загальної сонної артерії	1,12±0,01		0,29±0,03		0,17±0,02	
11.	2.8	1,40±0,04*	+25,0	0,34±0,01*	+17,2	0,15±0,02	–11,7
12.	1.12	1,13±0,01*	+0,9	,30±0,03*	+3,4	0,16±0,03	–5,8
13.	1.5	1,33±0,02*	+18,7	0,32±0,03*	+10,3	0,19±0,02	+11,7
14.	1.2	1,00±0,03*	–10,7	0,21±0,02*	–27,5	0,18±0,03	+5,8
15.	1.4	1,24±0,01	+10,7	0,30±0,03*	+3,4	0,21±0,04	+23,5

Примітка: * – P< 0,05 по відношенню до контролю

Таблиця 5**.** - Вплив похідних 1-алкіл-(карбоксиалкіл)-4-бензиліденаміно-1,2,4-триазолію броміду на вміст продуктів вуглеводного обміну в ішемізованому головному мозку (мкмоль/г тканини)

№ п. п.	Сполуки	Лактат	% змін	Піруват	% змін	Малат	% змін
1.	Інтактна група	4,69±0,18		0,26±0,03		0,33±0,02	
2.	Однобічна перев'язка загальної сонної артерії	8,75±0,49*		0,11±0,01		0,20±0,01	
3.	1.16	6,22±0,32*	–28,9	0,21±0,02*	+90,9	0,34±0,02*	+70
4.	1.14	7,84±0,21*	–10,4	0,15±0,01*	+36,6	0,22±0,01*	+10
5.	1.19	8,90±0,71*	+1,7	0,12±0,02*	+9,0	0,23±0,04*	+15
6.	1.17	7,02±0,64*	–19,7	0,170,01*	+54,5	0,24±0,01*	+20
7.	1.15	6,31±0,22*	–27,8	0,18±0,04*	163,6	0,30±0,02*	+50
8.	Пірацетам	7,44±0,62*	–14,9	0,19±0,02*	+72,7	0,37±0,01*	+85
9.	Інтактна група	4,46±0,12		0,24±0,02		0,31±0,01	
10.	Однобічна перев'язка загальної сонної артерії	8,90±0,53		0,10±0,03		0,18±0,03	
11.	1.8	7,51±0,26*	–15,6	0,13±0,01*	+30	0,22±0,01*	22,2
12.	1.12	7,81±0,33*	–12,2	0,11±0,02*	+10	0,17±0,04	–5,5
13.	1.5	7,32±0,13*	–17,7	0,14±0,02*	+40	0,20±0,03*	xxxx
14.	1.2	8,74±0,44*	–1,8	0,08±0,03	–20	0,15±0,02*	–16,6
15.	1.4	8,64±0,11*	–3,0	0,10±0,01	0	0,17±0,01*	–5,5
16.	Пірацетам	7,44±0,62*	–14,9	0,19±0,02*	+72,7	0,37±0,01*	+85
17.	Контроль (ішемія)	8,75±0,49		0,11±0,01		0,20±0,01	

Примітка: * – P< 0,05 по відношенню до контролю

Похідні 1-алкіл-4-бензиліденаміно-1,2,4-триазолію броміду знижували рівень лактату, причому 1.16 і 1.15 (28,9% і 27,8%) перевершували ефект пірацетаму (14,9%). Решта сполук незначно знижували рівень лактату, некомпенсований ацидоз переводили в компенсований. Характер впливу замісників на зміни вуглеводно-енергетичного обміну не відрізнявся від такого ж при антиоксидантній дії, а значне підвищення рівня АТФ, при вираженій нормалізації вуглеводного обміну, напевно пов'язане з підвищеною її утилізацією та спрямуванням енергії на активацію антиоксидантних ферментів.

Наслідком антиоксидантного ефекту та позитивної реакції на порушення тонких ланок метаболізму була протективна дія по відношенню до клітинних мембран мозкової тканини, про що свідчить зниження гіперферментемії ВВ-КФК (табл. 6). Усі 5 сполук знижали гіперферментемію, із них 3 за силою зниження перевершували ефект пірацетаму. Найбільшими мембраностабілізуючий ефект мали сполуки 1.16, 1.15, 1.17. В порядку зменшення церебропротективної активності досліджені сполуки розміщувалися таким чином: 1.16>1.15>1.17>1.14> пірацетам >1.19.

Таблиця 6. **-** Вплив похідних 1-алкіл-(карбоксіалкіл)-4-бензиліденаміно-1,2,4-триазолію броміду на активність ВВ-ізоформи КФК при гострому порушенні мозкового кровообігу

№ п/п	Сполука	ВВ-КФК (ммоль/л/год.)	% змін
1.	1.16	0,06±0,005*	–50
2.	1.19	0,095±0,0015*	–20,8
3.	1.15	0,07±0,001*	–41,7
4.	1.17	0,09±0,001*	–25,0
5.	1.14	0,09±0,001*	–25,0
6.	Контроль (ішемія)	0,12±0,02	
7.	1.8	0,04±0,001*	–46,7
8.	1.4	0,062±0,0015*	–17,3
9.	1.12	0,06±0,001*	–20,0
10.	1.5	0,05±0,005*	–33,0
11.	1.2	0,065±0,004*	–13,3
12.	контроль (ішемія)	0,075±0,005*	
13.	пірацетам	0,08±0,03*	–21,5
14.	контроль	0,102±0,06	

Примітка: * – P< 0,05 по відношенню до контролю

Курсове призначення 5 сполук похідних 1-карбоксіалкіл-4-бензиліденаміно-1,2,4-триазолію броміду у дозі 1/50 $ЛД_{50}$ щурам з однобічною перев'язкою загальної сонної артерії показало наявність у них антиоксидантної активності. Антиоксидантний ефект у 4 сполук був вище ніж у стандартних антиоксидантів — дибунолу і α-токоферола ацетату.

Порівнюючи дані, наведені в табл. 2, 3, можна припустити, що сполуки, яка вивчалися, впливають на етап кисневої ініціації ПОЛ, про що свідчить активація, яка діяла на даному етапі ферментів – СОД і каталази. Незначна, але вище еталонної, реактивація ГПР і захищеність запасів α-токоферолу свідчить про слабку дію на вільнорадикальному і перекисному етапах ПОЛ. Найбільшою активністю володіють сполуки 1-(1-карбоксипропіл)-4-(п-метоксибензиліденаміно)-1,2,4-триазолію броміда (1.8). Сполука 1.8 проявляла активуючий ефект на антирадикальні ферменти СОД і каталазу, причому більше, ніж на антиперекисний фермент ГПР. Спостерігалось зниження продуктів ПОЛ — ДК, ТК і МДА на 26,8; 10,7; 21,6%% відповідно. При заміні в положенні 4 n-метоксибензиліденаміну на n-хлорбензиліденамін (1.5) дещо знижувався вплив на початкові етапу ПОЛ (активність СОД підвищилась на 181,0%), але посилились антиперекисні властивості, ефектно знижувались продукти ПОЛ (ДК, ТК і МДА на 30,2; 25,0 і 30,9%%), що є показником позитивного впливу на обмінні процеси в тканинах головного мозку. Наявність в 4 положенні n-диметиламінобензиліденаміну (1.12) підсилює вплив на перекисний етап ПОЛ (активація ГПР, гальмування α-токоферолу і більш ефективне зниження кінцевих його продуктів – МДА на 36,0%).

При заміщенні 1-карбоксипропілу (1.12) на карбоксибутил (1.4) змінюється точка застосування антиоксидантної дії речовин. Зменшується вплив на активність антиоксидантних ферментів, за виключенням каталази, послаблюється протективна роль по відношенню до тканинного α-токоферолу, але підсилюється здатність інгібувати перекисні реакції.

Введення в положення 1 карбоксіетилу, при однаковому замісннику в положенні 4 (1.8) приводить до зниження інтегральних антиоксидантних властивостей, причому по деяких показниках (ДК, ТК, СОД, α-токоферол) ці сполуки поступаються еталонним антиоксидантам. Сполуки цього ряду незначно впливають на показники вуглеводно-енергетичного обміну (табл. 4, 5). Деякий інтерес у цьому напрямку становлять сполуки 1.8 і 1.5, які помірно підвищують вміст АТФ в ішемізованій півкулі мозку (25,0% і 18,7%). Очевидно, дані речовини мають тенденцію активізувати процеси анаеробного гліколізу і незначно впливати на цикл трикарбонових кислот. Одержаний результат показує наявність у механізмі антиоксидантної дії цього ряду двох моментів: пряму взаємодію з активними формами кисню та вільними радикалами і взаємозв'язок з адренергічною системою.

Інгібуючи реакції ПОЛ, дані сполуки захищають клітинні мембрани (табл. 6). За ступенем ефективності зниження гіперферментемії ВВ-КФК, у порівнянні з пірацетамом сполуки розміщуються таким чином: 1.8>1.5>1.12>пірацетам>1.4>1.2.

ВИСНОВКИ

Похідні 1-алкіл-(карбоксіалкіл)-4-бензиліденаміно-1,2,4-триазолію броміду проявляють значну антиоксидантну та протиішемічну активність при однобічній перев' язкі загальної сонної артерії.

Антиоксидантна активність досліджених сполук реалізується на ініціальних етапах ВРО за рахунок реактивації антиоксидантних ферментів (СОД, каталази, ГПР).

Досліджувані похідні 1,2,4-триазолу впливають на ішемічні ушкодження головного мозку за рахунок інтенсифікації аеробних шляхів окислювання і підвищення енергетичного фонду нейроцитів.

ЛІТЕРАТУРА

1. Андреева Л.И., Кожемякин Л.А., Кишкун А.А. Модификация метода определения перекисей липидов в тесте с тиобарбитуровой кислотой // Лаб.дело.–1988.–№11.– С.41-46.

2. Пат. 163725 СССР, МКИ-5 С07Д 249/08, А61К 31/41 Бромид 1-(1-карбоксиэтил)-4-(п-диметиламинобензилиденамино)-1,2,4-триазолия, обладающий антиоксидантной активностью. – / И.А.Мазур, И.Ф.Беленичев, Н.А.Авраменко // Заявлено 07.08.89.

3. Бєленічев І.Ф. Дослідження церебропротективних властивостей деяких похідних 3-метил-1,2,4-триазоліл-4-аміно-5-тіонів за умов моделювання ішемічного пошкодження головного мозку // Одеський мед. журнал. - 1998. – 4(48). – С.5-12.

4. Бєленічев І.Ф. Пошук речовин з антиоксидантною активністю в ряді галогенідів 1-(1-карбоксиалкіл)-4-бензиліденаміно-1,2,4-триазолію в дослідженнях in vitro // Проблеми військової охорони здоров'я. – Київ,1999. – Випуск 5. – С.507-515.

5. Бєленічев І.Ф., Коваленко С.І., Дунаєв В.В. Антиоксиданти: сучасне уявлення, перспективи створення // Ліки. – 2002. – № 1.– С.25-29.

6. Беленичев И.Ф., Тишкин В.С. и др. Способ определения α-токоферола в биологическом материале // Тез. докл. IV съезда специалистов по лаб. клин. диагностике республики Беларусь.– Гродно, 1992.– С .72.

7. Дунаев В.В., Беленичев И.Ф., Коваленко С.И. Антирадикальная и антиокислительная активность производных 1,2,4-триазола и хиназолина при ишемии головного мозга // Укр. биохим. журн. - 1998.– Т.68, №1. – С. 100-104.

8. Коган В.С., Орлов О.Н., Прилипко Л.Л. Проблема анализа эндогенных продуктов перекисного окисления липидов.– М.: Медицина, 1988.– 287 с.

9. Королюк М.А. Способ определения активности каталазы // Лаб. дело.– 1988.– №1.– С. 16-19.

10. Перекисное окисление липидов в норме и патогенезе различных заболеваний: Сб. научн. трудов / Под ред. М.И.Агаджакова.– Ереван, Астастаран, 1988.– 220 с.

11. Современные методы биохимических исследований (липидный и энергетический обмен): Под ред. М.И.Прохоровой. –Л.: Изд-во Ленинградского ун-та.– 1982.– 272 с.

12. Чевари С., Чаба И., Секей Й. Роль супероксиддисмутазы в окислительных процессах клетки и методы ее определения в биологическом материале // Лаб.дело.– 1988.– №11.– С. 678-681.