

**ДОСЛІДЖЕННЯ АДАПТОГЕННОЇ ТА ТОНІЗУЮЧОЇ ДІЇ ПОХІДНОГО
5-ТІЄНІЛ-1,2,4-ТРИАЗОЛ-ІЛТІО АЦЕТАТНОЇ КИСЛОТИ**

**В. О. Саліонов, А. В. Березовський, Є. С. Пругло, О. І. Панасенко,
С. Г. Книш, В. В. Парченко**

*Запорізький державний медичний університет, м. Запоріжжя
ВАТ «Німецько-українська науково-виробнича фірма «Бровафарма»,
м. Бровари*

Резюме. *Проведено дослідження адаптогенної та тонізуючої дії натрій 2-(4-метил-5-(тіофен-2-іл)-4-Н-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)ацетату на конях рисистих порід у віці 3-9 років, з масою тіла 450-550 кг. Встановлено, що досліджувана сполука при її внутрішньом'язовому введенні спортивним коням має виражену адаптогенну і тонізуючу дію. Сполуку можна рекомендувати для подальших доклінічних досліджень в якості нового адаптогенного засобу при фізичних навантаженнях, а також для оптимізації спортивних досягнень у тварин та теоретично у людей.*

Ключові слова: *1,2,4-тріазол, адаптогенна дія, тонізуюча дія.*

Вступ. Професійна діяльність сучасної людини нерідко здійснюється під впливом різноманітних несприятливих факторів, що може призвести до розвитку дезадаптації організму і формуванню хвороби. В першу чергу це стосується учасників військових конфліктів, рятувальників, льотчиків, підводників, спортсменів та ін. Це визначає необхідність використання фармакологічних препаратів, які б змогли забезпечити збереження гомеостазу організму, а також стимулювати рухову активність та працездатність людини в екстремальних умовах.

Також слід зазначити, що серед багатьох існуючих видів спорту, якими займається молодь, чільне місце належить кінному спорту. Сучасні види кінного спорту мають важливе значення як для формування прибуткового вітчизняного бізнесу, фізичного розвитку людини, відпочинку, так і для розвитку конярства при вдосконаленні верхових порід коней [1].

Відповідно, коли вимоги до спортивних коней неухильно зростають, їх організм не завжди в змозі перенести необхідну інтенсивність навантажень. Одна з серйозних небезпек, яка може підстерігати будь-якого коня це так званий «синдром виснаження». При цьому найчастіше виходять з ладу найбільш уразливі ланки, такі як серцева діяльність, дихальна система, нервово-рефлекторні механізми координації рухів, сухожильно-зв'язковий апарат кінцівок та інші [2, 3]. Так, при гіпертрофії міокарда розвивається різко зростаюча потреба в кровопостачанні м'яза серця киснем, що може призвести до розвитку гіпоксії [4, 5].

Таким чином, практично у всіх країнах світу науковці проводять активні пошуки нових препаратів, які б давали можливість людині або тваринам переносити інтенсивні навантаження в екстремальних умовах.

В цьому напрямку особливу увагу слід приділити похідним 1,2,4-тріазолу, які займають важливе місце в створенні нових біологічно-активних сполук [6]. З літературних джерел відомо, що на основі цієї нітрогенвмісної системи щороку створюються сучасні вітчизняні лікарські засоби, такі як «Трифузол» та «Гіометрізол» [7, 8, 9].

Метою нашої роботи був скринінг адаптогенної та тонізуючої дії натрій 2-(4-метил-5-(тіофен-2-іл)-4-Н-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)ацетату, який має високий показник актопротекторної дії та має низьку токсичність [10, 11].

Матеріали та методи дослідження. Дослідження адаптогенної та тонізуючої дії натрій 2-(4-метил-5-(тіофен-2-іл)-4-Н-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)ацетату були проведені на конях рисистих порід у віці 3-9 років, з масою тіла 450-550 кг. Всі тварини були клінічно здорові, без наявності ознак жодної патології. Методологічні основи проведення експериментів базувалися на вимогах, запропонованих в рекомендаціях по доклінічним дослідженням лікарських засобів [12, 13].

Для проведення експерименту було сформовано дві групи тварин (контрольна та дослідна) по 8 осіб у кожній групі. Умови утримання та годування коней були однакові.

Коням 1-ї дослідної групи один раз внутрішньом'язово вводили натрій 2-(4-метил-5-(тіофен-2-іл)-4-Н-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)ацетат в дозі 100 мг/кг мл за 24 години до навантаження. Фізіологічний стан оцінювали перед введенням субстанції тваринам дослідної групи, а також після введення в динаміці.

Після введення субстанції коней піддавали тренувальному навантаженню рясно протягом 30 хвилин і вивчали у них фізіологічний стан до навантаження і відразу ж після нього, до відновлення вихідного стану, через кожні 10 хвилин.

Оцінку тонізуючої активності натрій 2-(4-метил-5-(тіофен-2-іл)-4-Н-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)ацетату проводили за ступенем і швидкістю відновлення досліджуваних показників після навантаження. Для цього визначали температуру тіла, частоту серцевих скорочень і кількість дихальних рухів за 1 хвилину за загальноприйнятими методиками [14]. Ступінь потовиділення визначали наступним чином: брали паперові серветки, зважували їх, промокали ними піт на тварині і знову зважували. За різницею мас серветок визначали кількість виділеного поту по всій поверхні тіла коня.

Результати та їх обговорення. В результаті проведеного експерименту було встановлено фізіологічні показники здорових спортивних коней контрольної та дослідної груп тварин. На першому етапі було проведено вимірювання температури тіла у досліджуваних коней. Так, в інтактному стані

температура тіла вранці становила $37,7 \pm 0,056$ °C, а ввечері $38,23 \pm 0,049$ °C.

У табл. 1 наведено динаміку температури тіла у коней контрольної та дослідної груп без використання функціонального навантаження.

Дані, наведені в таблиці 1 показують, що застосування натрій 2-(4-метил-5-(тіофен-2-іл)-4-Н-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)ацетату не робить значного впливу на температуру тіла у коней дослідної групи. Не відмічено достовірних змін як відразу після застосування субстанції, так і протягом наступних десяти днів.

Таблиця 1

Динаміка температури тіла без використання функціонального навантаження

Дні спостережень	Температура тіла коней контрольної групи, °C	Температура тіла коней дослідної групи, °C
Фонові дослідження	37,750,054	37,80,091
Дні спостережень: 1-й	37,760,062	37,80,057
2-й	37,740,056	37,810,056
3-й	37,800,009	37,740,064
4-й	37,770,070	37,740,065
5-й	37,760,060	37,730,048
8-й	37,790,065	37,720,12
10-й	37,870,036	37,720,048

У табл. 2 наведено дані щодо впливу функціонального навантаження на динаміку температури тіла у тварин контрольної групи та тварин, які отримували натрій 2-(4-метил-5-(тіофен-2-іл)-4-Н-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)ацетат.

Результати дослідів показали, що відразу після навантаження і протягом перших 10-ти хвилин у контрольних коней температура тіла підвищувалася на $0,5$ °C $0,7$ °C ($P \leq 0,01$), а потім поступово поверталася до норми, до тридцятої хвилини.

У тварин дослідної групи функціональне навантаження не викликало підвищення температури тіла як відразу після навантаження, так і протягом усього періоду спостереження. Дослідні тварини за температурною реакцією на навантаження відрізнялися від контрольних в період максимального підвищення температури у останніх ($P \leq 0,01$), тобто через 10 і 20 хвилин. У цей період різниця температури тіла у них досягала $0,6$ °C. Отримані дані дозволяють відзначити, що функціональне навантаження у вигляді дозованого бігу, що має все ж тренувальний характер, мобілізує і інтенсифікує обмін речовин, що супроводжується підвищенням температури тіла в межах норми. Таким

чином, застосування натрій 2-(4-метил-5-(тіофен-2-іл)-4-Н-1,2,4-тріазол-3-ілтію)ацетату запобігає різкій інтенсифікації обмінних процесів у коней при навантаженні, що підтверджується температурною реакцією.

Таблиця 2

Вплив функціонального навантаження на динаміку температури тіла у коней

Характеристика стану тварин	Температура тіла коней контрольної групи, °С	Температура тіла коней дослідної групи, °С
Спокій	37,720,058	37,70,007
Після навантаження: одразу	38,270,11	38,00,11
Через 10 хв.	38,230,061	37,810,048
20 хв.	38,130,09	37,750,02
30 хв.	37,970,096	37,730,085
40 хв.	37,950,095	37,70,07

Дані наведені в табл. 3 свідчать про те, що натрій 2-(4-метил-5-(тіофен-2-іл)-4-Н-1,2,4-тріазол-3-ілтію)ацетат не робить достовірного впливу на частоту дихання коней в стані спокою. Однак відзначається тенденція до зменшення числа дихальних рухів за 1 хвилину. Біг ряслю протягом 30 хвилин у коней контрольної групи збільшує число дихальних рухів більш ніж в 4 рази (з 12 до 51).

Таблиця 3

Вплив натрій 2-(4-метил-5-(тіофен-2-іл)-4-Н-1,2,4-тріазол-3-ілтію)ацетату на частоту дихання коней в стані спокою

Дні спостережень	Кількість дихальних рухів коней контрольної групи, за 1 хвилину	Кількість дихальних рухів коней дослідної групи, за 1 хвилину
Фонові спостереження	13,52,05	12,251,10
На: 1-й	13,31,95	11,750,85
2-й	13,31,95	11,750,85
3-й	13,02,05	11,001,08
4-й	13,50,85	10,000,81
5-й	13,31,95	9,750,85
8-й	13,52,05	10,250,85
10-й	13,31,95	11,511,04

Швидке збільшення частоти дихання відновлюється протягом 40 хвилин після закінчення навантаження. При цьому зміни дуже істотні протягом 30 хвилин. У тварин, які отримували натрій 2-(4-метил-5-(тіофен-2-іл)-4-Н-1,2,4-тріазол-3-ілтію)ацетат, адекватне навантаження супроводжується збільшенням частоти дихання тільки в три рази. Число дихальних рухів відразу після навантаження у тварин дослідної групи на 24% нижче, ніж у коней контрольної групи ($P < 0,05$). При цьому дихання повністю відновлюється у коней дослідної групи через 30 хвилин.

Експериментальні дані з оцінки стану дихальної системи у контрольної групи коней відповідають загальній температурній реакції на навантаження і підтверджують мобілізуючий характер тренування. Слід зазначити, що застосування натрій 2-(4-метил-5-(тіофен-2-іл)-4-Н-1,2,4-тріазол-3-ілтію)ацетату сприяє виконанню 30-хвилинної роботи з меншими витратами кисню організмом. Причому результати дослідження (табл. 4) показали, що призначення натрій 2-(4-метил-5-(тіофен-2-іл)-4-Н-1,2,4-тріазол-3-ілтію)ацетату не робить впливу на частоту серцевих скорочень у коней у стані спокою.

Таблиця 4

Вплив натрій 2-(4-метил-5-(тіофен-2-іл)-4-Н-1,2,4-тріазол-3-ілтію)ацетату на частоту серцевих скорочень у коней в стані спокою

Дні спостережень	Частота серцевих скорочень коней контрольної групи	Частота серцевих скорочень коней дослідної групи
Фонові спостереження	31,53,06	31,213,54
На: 1-й	32,02,96	31,53,06
2-й	31,752,55	31,53,06
3-й	31,752,55	30,252,71
4-й	30,602,08	31,02,41
5-й	32,02,96	32,252,28
8-й	31,863,14	32,02,28
10-й	31,863,14	31,53,096

Встановлено, що у коней контрольної групи під впливом навантаження (табл. 5) частота серцевих скорочень відразу після його припинення збільшується в два рази (з 31,6 до 65) ($P \leq 0,01$). Потім протягом 20 хвилин вона уповільнюється і до 30-ї хвилини повертається до початкового стану. Але, застосування натрій 2-(4-метил-5-(тіофен-2-іл)-4-Н-1,2,4-тріазол-3-ілтію)ацетату

у коней дослідної групи призводить до істотного попередження збільшення серцевої діяльності при фізичному навантаженні. Так, відразу після навантаження збільшення роботи серця відмічено лише на 87% (з 30 до 56,4), а через 20 хвилин тільки на 10%.

Таблиця 5

Вплив натрій 2-(4-метил-5-(тіофен-2-іл)-4-Н-1,2,4-тріазол-3-ілтію)ацетату на частоту серцевих скорочень коней при навантаженні

Характеристика стану тварин	Частота серцевих скорочень коней контрольної групи	Частота серцевих скорочень коней дослідної групи
Спокій	31,61,50	29,81,28
Після навантаження: одразу	65,02,43	56,41,72
через 10 хв.	49,82,62	42,61,61
через 20 хв.	40,02,97	33,41,50
через 30 хв.	34,22,31	30,081,27
через 40 хв.	31,41,43	30,41,07

В початковому стані дослідні і контрольні тварини практично не відрізнялися один від одного за частотою серцевих скорочень. Так, одразу після навантаження і через 10 хвилин відмінності склали 16% ($P \leq 0,02$), а через 20 хвилин 21%. Вирівнювання відмінностей почалося тільки через 30 хвилин після припинення навантаження. Таким чином, у контрольних тварин частота серцевих скорочень змінюється синхронно з температурою тіла і частотою дихання.

З літературних джерел відомо, що потовиділення є інтегральним відображенням інтенсивності роботи основних органів і систем організму, а також метаболізму в цілому. У стані спокою кінь практично не потіє, але при будь-якому навантаженні відбувається посилення процесу потовиділення. Так, при проведенні дослідів відразу після навантаження у коней контрольної групи виділяється 16,84,4 грам поту. При застосуванні натрій 2-(4-метил-5-(тіофен-2-іл)-4-Н-1,2,4-тріазол-3-ілтію)ацетату таке потовиділення практично відсутнє.

Висновки

Введення натрій 2-(4-метил-5-(тіофен-2-іл)-4-Н-1,2,4-тріазол-3-ілтію)ацетату спортивним коням без використання функціонального навантаження не робить значного впливу на температуру тіла, частоту серцевих скорочень та ступінь потовиділення тварин.

Тварини дослідної групи, які отримували натрій 2-(4-метил-5-(тіофен-2-іл)-4-Н-1,2,4-тріазол-3-ілтію)ацетат після 30-хвилинного навантаження відрізнялися швидким відновленням досліджуваних фізіологічних показників.

На основі отриманих експериментальних даних можна зробити висновок, що натрій 2-(4-метил-5-(тіофен-2-іл)-4-Н-1,2,4-тріазол-3-ілтію)ацетат при його внутрішньом'язовому введенні спортивним коням має виражену адаптогенну і тонізуючу дію.

Таким чином, натрій 2-(4-метил-5-(тіофен-2-іл)-4-Н-1,2,4-тріазол-3-ілтію)ацетат можна рекомендувати для подальших доклінічних досліджень в якості нового адаптогенного засобу при фізичних навантаженнях, а також для оптимізації спортивних досягнень у тварин та теоретично у людей.

Література

1. Место и роль конного спорта в современном обществе / Д. В. Цветков // Современная наука: Серия Экономика и Право. 2011. №1.
2. Вараксина Ж. В. Миокардиодистрофия физического перенапряжения у лошадей / Ж. В. Вараксина // Автореф. дис. канд. вет. наук. - С. Петербург, 2002. 18 с.
3. Никулин И. А. ЭКГ показатели лошадей русской рысистой породы / И. А. Никулин, Е. И. Есикова, Ю. М. Енина // Ветеринария. – 2007. – № 5. С. 42-44.
4. Kirschvink N. The oxidant/antioxidant equilibrium in horses. The Veterinary Journal, 2008, Vol. 177, pp. 178-191.
5. Kinnunen S. Effects of prolonged exercise on oxidative stress and antioxidant defense in endurance horse. Journal of Sport Science and Medicine, 2005, Vol. 4, pp. 415–421.
6. Аналіз фармакологічної активності похідних 1,2,4-тріазолу / Щербина Р. О. // Фармацевтичний часопис. 2014. № 4 (32). – С. 145-150.
7. Парченко В. В. Синтез, перетворення, фізико-хімічні та біологічні властивості в ряді 5-фурилзаміщених 1,2,4-тріазол-3-тіонів: дис. ... д-ра фарм. наук / В. В. Парченко. – Запоріжжя, 2014. – 361 с.
8. Дослідження зі створення нового оригінального вітчизняного лікарського засобу на основі 1,2,4-тріазолу / Каплаушенко А. Г. // Науковий журнал МОЗ України 2013. № 2 (3). – С. 115-121.
9. Перспективи застосування препаратів триазолу в ветеринарній медицині / Издепський В. Й., Киричко Б. П., Пархоменко Л. І. // Науковий вісник ветеринарної медицини. 2010. №4 (76). – С. 62-66.
10. Актопротекторна активність похідних 2-(4-Р-3-(тіофен-2-іл)-4Н-1,2,4-тріазол-3-ілтію)ацетатних кислот / Саліонов В.О., Пругло Є.С., Панасенко О.І., Книш С.Г. // Запоріж. мед. журн. 2013. №4 (79). – С. 51-53.
11. Дослідження гострої токсичності натрій

2-(4-метил-5-(тіофен-2-іл)-4-Н-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)ацетату, що проявляє актопротекторну дію / Пругло Є.С., Саліонов В.О., Панасенко О.І., Книш Є.Г. // Одеський медичний журнал. 2015. №1 (147). – С. 17-21.

12. Стефанов О. В. Доклінічні дослідження лікарських засобів: методичні рекомендації [за ред. член-кор. АМН України О.В. Стефанова]. – К. : Авіцена, 2001. – 528 с.

13. Линева А. Физиологические показатели нормы животных. Справочник. М.: Аквариум ЛТД, К.: ФГУИППВ, 2003. 256 с.

14. <http://www.zooclub.ru/horses/118038.shtml>://
HYPERLINK “<http://www.zooclub.ru/horses/118038.shtml>”
wwwHYPERLINK “<http://www.zooclub.ru/horses/118038.shtml>”.
HYPERLINK “<http://www.zooclub.ru/horses/118038.shtml>”
zooclubHYPERLINK “<http://www.zooclub.ru/horses/118038.shtml>”.
HYPERLINK “<http://www.zooclub.ru/horses/118038.shtml>”
ruHYPERLINK “<http://www.zooclub.ru/horses/118038.shtml>”/
HYPERLINK “<http://www.zooclub.ru/horses/118038.shtml>”/
horsesHYPERLINK “<http://www.zooclub.ru/horses/118038.shtml>”/
118038.HYPERLINK “<http://www.zooclub.ru/horses/118038.shtml>”/shtml

Резюме. Проведено дослідження адаптогенного і тонізуючого дії натрій 2-(4-метил-5-(тіофен-2-іл)-4-Н-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)ацетата на лошадях рысистых пород в візмі 3-9 років, з масою тіла 450-550 кг. Установлено, що досліджуване сполучення при його внутримышечном введенні спортивним лошадям має виражене адаптогенне і тонізуюче дію і його можна рекомендувати для подальших доклінічних досліджень в якості нового адаптогенного засобу при фізических навантаженнях, а також для оптимізації спортивних досягнень у тваринах і теоретически у людей.

Ключевые слова: 1,2,4-тріазол, адаптогенне дію, тонізуюче дію.

Summary. Was studied adaptogenic and tonic action of sodium 2-(4-methyl-5-(thiophen-2-yl)-4-H-1,2,4-triazol-3-ylthio) acetate for trotter horse aged 3-9 years old with a body weight of 450-550 kg. Established that the compound in its intramuscular sport horses has a strong adaptogenic and tonic effect. The compound can be recommended for further preclinical studies as a new means of adaptogenic during exercise and to optimize sporting achievements in animals and in humans theory.

Keywords: 1,2,4-triazol, adaptogenic action, tonic effect.