

УДК: 615.244:547]:[616.36:615.9]-047.58

**І.М. Білай, Є.О. Михайлюк, А.Г. Каплаушенко, Т.С. Брітанова,
О.І.Панасенко, Є.Г. Книш**
**ДОСЛІДЖЕННЯ ГЕПАТОПРОТЕКТОРНОЇ АКТИВНОСТІ N-ЗАМІЩЕНИХ
1,2,4-ТІАЗОЛУ НА МОДЕЛІ ТОКСИЧНОГО УРАЖЕННЯ ПЕЧІНКИ**

Запорізький державний медичний університет

Білай І.М., Михайлюк Є.О., Каплаушенко А.Г., Брітанова Т.С., Панасенко О.І., Книш Є.Г. Дослідження гепатопротекторної активності похідних 1,2,4-тріазолу на моделі токсичного ураження печінки // Український медичний альманах. – 2014. – Том 17, № 3. – С. 11-13.

Наведено дані фармакологічних властивостей похідних 1,2,4-тріазолу під час експериментального токсичного гепатиту. Здійснено порівнювальний аналіз з референтним препаратом тіотриазоліном.

Ключові слова: гепатопротекторна активність, похідні 1,2,4-тріазолу.

Белай И.М., Михайлюк Е.О., Каплаушенко А.Г., Британова Т.С., Панасенко А.И., Книш Е.Г. Исследование гепатопротекторной активности производных 1,2,4-триазола на модели токсического поражения печени // Украинский медицинский альманах. – 2014. – Том 17, № 3. – С. 11-13.

Представлены данные фармакологических свойств производных 1,2,4-триазола во время экспериментального токсического гепатита. Проведен сравнительный анализ с референтным препаратом тиотриазолином.

Ключевые слова: гепатопротекторная активность, производные 1,2,4-триазола

Bilay I.M., Mihayluk E.O., Kaplaushenko A.G., Britanova T.S., Panasenko O.I., Knysh E.G. Investigation of hepatoprotective activity of derivatives of 1,2,4-triazoles in the model of toxic liver injury // Украинский медицинский альманах. – 2014. – Том 17, № 3. – С. 11-13.

This article presents the pharmacological properties of the derivatives of 1,2,4-triazoles in experimental toxic hepatitis. We did comparative analysis of the compound with reference drug thiotriazoline.

Key words: hepatoprotect activity, derivatives of 1,2,4-triazol

Постійний ріст захворюваності печінки та неефективність її лікування зумовлює необхідність пошуку нових безпечних та високо-ефективних лікарських препаратів для лікування даної патології [2,3,4].

Вітчизняний препарат «Тіотриазолін» є високоефективним препаратом з виразною гепатопротекторною активністю. Тому велику зацікавленість у цьому плані викликають гетероциклічні системи, зокрема похідні 1,2,4-тріазолу.

Мета роботи. Пошук малотоксичних та високоефективних сполук у ряду похідних 1,2,4-тріазолу. Стаття є фрагментом НДР «Гіполіпідемічна активність нових похідних п'яти- та шестичленних азаетероциклів і фітопрепаратів при гіперліпідемії та маркетингові дослідження ринку антиатеросклеротичних засобів» (№ державної реєстрації 0111U005855). Термін виконання 2011-2015 рр.

Матеріали та методи дослідження. Дослідження виконано на 135 статевозрілих нелінійних білих щурах вагою 160-280 г. Щурів отримано з розплідника Інституту фармакології і токсикології АМН України. Дослідження проводили з урахуванням «Правил доклінічної оцінки безпеки фармакологічних засобів (GLP)». Забій тварин виконували відповідно до «Методичних рекомендацій по виведенню тварин з експерименту» під ефірним наркозом.

У якості об'єкта досліджень взято 11 нових органічних сполук (табл. 1) заміщених 1,2,4-тріазолу. Дані речовини синтезовані в лабораторії органічного синтезу кафедри токсиколо-

гічної та неорганічної хімії Запорізького державного медичного університету. Синтез заміщених 1,2,4-тріазолу проводили під керівництвом д.фарм.н., проф. О.І. Панасенка та д.фарм.н., проф. Є.Г. Книша.

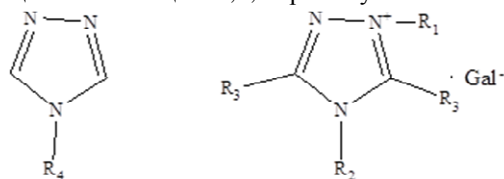
Будову синтезованих сполук підтверджено методами елементного аналізу, ІЧ- і УФ-спектроскопії, ПМР-спектрометрії, а тонкошаровою хроматографією підтверджена індивідуальність синтезованих сполук.

Сполуки вводили в дозі 1/10 від LD₅₀, яку визначали попередньо перед виконанням досліджень. Вивчення гострої токсичності виконували по експрес-методу В.Б. Прозоровського [5].

Експериментальною моделлю гепатиту виступала загальноприйнята модель, описана в методичних розробках під редакцією академіка АМН України О.В. Стефанова [1]. Для відтворення гострого токсичного ураження печінки використовували 50% олійний розчин тетрахлорметану у дозі 1 мл/ 100 г маси тіла щура внутрішньошлунково. 3 раціону були виключені продукти що містили жири, для запобігання загальнотоксичної дії тетрахлорметану. При цьому досліджували сполуки вводили за 1 годину до та через 2 години після введення тетрахлорметану. Вивчення біохімічних та функціональних показників печінки проводили через 24 години після останнього введення тетрахлорметану.

Препарат порівняння тіотриазолін вводили внутрішньошлунково в дозі 50 мг/кг за 1 годину до та через 2 години після введення тетрахлорметану.

Таблиця 1. N- заміщені 1,2,4-тріазолу



Сполука 1

Сполуки 2-11

№ Сполуки	R1	R2	R3	R4	Gal-
2.10	-	-			
2.11	C9H18		H	-	Br-
2.12	CH2-CH=CH2		H	-	Cl-
2.13			H	-	Cl-
2.14	C4H9		H	-	Br-
2.15	C5H11		H	-	Br-
2.16	C10H21		H	-	Cl-
2.17		NH2	H	-	Br-
2.18	C8H17		H	-	Br-
2.19	C10H21		H	-	Cl-
2.20	C8H17		CH3	-	Br-

У якості біоматеріалу для проведення комплексних досліджень у рамках виконання поставлених у цій роботі завдань використовували сироватку крові. Ефективність випробовуваних сполук за умов модельної форми гострого гепатиту визначали за показниками, що характеризують гепатопротекторну активність: аланінамінотрансферази (АлАТ) та аспартатамінотрансферази (АсАТ) [6,7].

Результати та їх обговорення. В останній день експерименту видно, що летальність тварин (табл. 2) у контрольній групі становила 44,4 %, проте виживаність тварин у групах з введенням тіотриазоліну виросла та склала 66,7 %. Слід зазначити, що летальність також знизилась при введенні сполук 2.10, 2.13, 2.14 та 2.16. Важливим є той факт, що при введенні сполук 2.11, 2.15, 2.18, 2.19, 2.20 смертність по відношенню до контрольної групи зросла. Ці сполуки містять нітрогрупу за п'ятим положенням у фурановому ядрі, що призводить до

появи гепатотоксичної дії.

Виходячи з отриманих біохімічних показників сироватки крові (табл. 3) видно явні порушення з боку роботи печінки. Так значне підвищення активності АсАТ та АлАТ свідчить про ураження гепатоцитів. Коефіцієнт Де Рітиса у контрольній групі < 1 свідчить про порушення саме з боку гепатобілярної системи.

У групах, де тваринам вводили тіотриазолін видно виразний антицитолітичний ефект. Так тіотриазолін знижував активність АсАТ на 76,09 % та АлАт на 60,72 %. У ряду вивчених похідних 1,2,4-тріазолу треба відзначити сполуку 2.11, яка краще за всіх знижувала активність АсАт та АлАт (на 77,42 % та 68,59 % відповідно) та за антицитолітичною дією не поступався референтному препарату. Також треба відзначити сполуку 2.12, яка знижувала активність АсАт та АлАт (на 57,35 % та 57,53 % відповідно) та сполуку 2.16, яка знижувала активність АсАт та АлАт (на 50,37 % та 60,08 % відповідно).

Таблиця 2. Вживаність щурів під час експерименту

№ з/п	№ сполуки	Кількість тварин на початок експерименту	Кількість тварин по завершенні експерименту	Відсоток виживання тварин
1	Інтактні тварини	9	9	100 %
2	Контрольна патологія (50% олійний р-н ССІ4)	9	4	44,44%
3	2.10	9	5	55,55 %
4	2.11	9	6	6,67%
5	2.12	9	6	66,67 %
6	2.13	9	5	55,55 %
7	2.14	9	5	55,55 %
8	2.15	9	3	33,33%
9	2.16	9	5	55,55 %
10	2.17	9	4	44,44%
11	2.18	9	3	33,33%
12	2.19	9	2	22,22 %
13	2.20	9	3	33,33%
14	Тіотриазолін	9	6	66,67 %

Таблиця 3. Антицитолітична активність N- заміщених 1,2,4-тріазолу при токсичному гепатиті у сироватці крові щурів (n=9)

Шифр сполуки	АсАТ, ммоль/год*л*	Δ, %	АлАТ, ммоль/год*л*	Δ, %	Коефіцієнт Де Рітиса
Інтактні тварини	1,30±0,13*		1,47±0,07*		0,96±0,13
Контрольна патологія	12,42±0,12		12,67±0,07		0,77±0,22
2.10	11,59±0,12*	-6,68	10,01±0,49*	-20,93	1,17±0,06
2.11	2,83±0,06*	-77,42	3,98±0,13*	-68,59	0,71±0,02
2.12	5,30±0,09*	-57,35	5,38±0,23*	-57,53	0,99±0,05
2.13	6,64±0,12*	-46,55	8,32±0,14*	-34,32	0,80±0,02
2.14	6,29±0,08*	-49,39	5,89±0,11*	-53,53	1,07±0,02
2.15	13,54±0,12*	9,02	13,92±0,15*	9,88	0,97±0,02
2.16	6,16±0,08*	-50,37	5,06±0,28*	-60,08	1,24±0,08
2.17	12,22±0,16	-1,59	13,25±0,12*	4,62	0,92±0,01
2.18	13,33±0,07*	7,35	12,73±0,14*	0,49	1,05±0,01*
2.19	13,39±0,16*	7,77	13,10±0,04*	3,43	1,02±0,02*
2.20	12,58±0,41	1,29	13,24±0,18*	4,57	0,95±0,03*
Тіотриазолін	2,97±0,14*	-76,09	4,98±0,08*	-60,72	0,60±0,04

Примітка: позначкою «*» - позначається достовірність $p \leq 0,05$ по відношенню до контрольної патології позначкою «Δ» - відсоток по відношенню до контролю

Гепатотоксичну дію мали сполуки 2.15, 2.17, 2.18–2.20, що підвищували цитолітичну активність АсАт та АлАт.

Висновки: З результатів дослідження встановлено сполуки, що виявляли гепатопротекторні властивості, зокрема антицитолітичну дію та зменшували летальність серед тварин. Це сполуки 2.10 (4-(фуран-2-ілметиламіно)-1-ноніл-4Н-1,2,4-тріазол-1-ий бромід), 2.12 (1-аліл-4-(фуран-2-ілметиламіно)-4Н-1,2,4-тріазол-1-ий хлорид), та 2.16 (1-деціл-4-(фуран-2-ілметиленаміно)-4Н-1,2,4-тріазол-1-ий хлорид).

Також встановлено сполуки, що виявляли гепатотоксичну дію, зокрема 2.15 (4-((5-нітрофуран-2-іл)метиленаміно)-1-пентіл-4Н-1,2,4-тріазол-1-ий бромід), 2.18 (4-((5-нітрофуран-2-іл)метиленаміно)-1-октил-4Н-1,2,4-тріазол-1-ий бромід), 2.19 (1-деціл-4-(4-нітробензіліденаміно)-4Н-1,2,4-тріазол-1-ий хлорид) та 2.20 (3,5-диметіл-4-((5-нітрофуран-2-іл)метиленаміно)-1-октил-4Н-1,2,4-тріазол-1-ий бромід. Проведений скринінг показав перспективність даного класу сполук для подальшого пошуку біологічно активних речовин з гепатопротекторною активністю.

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ:

1. Доклінічні дослідження лікарських засобів: Методичні рекомендації / За ред. член-кор. АМН України **О.В. Стефанова**. - К.: Авіцена, 2001. — 528 с.
2. **Морозов С. Ю.** Гепатопротектори в практиці врача-клініциста / Морозов С. Ю. // Русский медицинский журнал, 2009. - Том 11, № 1. - С. 25.
3. **Никитин И.Г.** Гепатопротекторы: мифы и реальные возможности / Никитин И.Г. // Фарматека, 2007. - №13 (147) - С. 14–18.
4. **Полунина Т.Е.** Гепатология для практического врача / Т.Е. Полунина, И.В. Маев, Е.В. Полунина // под редакцией Маева И.В. - М.: Авторская Академия, 2009. - 350 с.
5. **Прозоровский В.Б.** Статистическая обработка результатов фармакологических исследований /

- Прозоровский В.Б. // Психофармакол. биол. наркол. 2007. Т. 7, № 3–4. С. 2090–2120.
6. **Рыжжина А.В.** Патогенетическое обоснование применения эффективных гепатопротективных средств при экспериментальной токсической гепатопатии / А.В. Рыжжина, И.Г. Ситников и др. // Ярославская государственная медицинская академия, г. Ярославль, 2004. - 2 с.
7. **Ткач С.М.** Эффективность и безопасность гепатопротекторов с точки зрения доказательной медицины / Ткач С.М. // Здоровье Украины, 2009. - №6 - С. 7–10.

Надійшла 11.02.2014 р.

Рецензент: проф. Л.В. Савченкова