

І. М. Білай, Є. О. Михайлюк, О. В. Цис, С. І. Коваленко, М. П. Шабельник
Запорізький державний медичний університет

ДОСЛІДЖЕННЯ ГОСТРОЇ ТОКСИЧНОСТІ БІОЛОГІЧНО АКТИВНИХ РЕЧОВИН СЕРЕД ПОХІДНИХ 1,2,4-ТРИАЗОЛУ

Питання безпеки лікарських засобів в останні роки стала однією з найактуальніших проблем охорони здоров'я в світі. Це викликано появою безлічі препаратів з високою біологічною активністю. Важливим показником безпеки лікарських засобів є гостра токсичність.

Мета. Метою роботи було дослідження гострої токсичності похідних 1,2,4-триазолу в експерименті на щурах.

Матеріали та методи. При вивченні гострої токсичності нами був вибраний табличний експрес-метод по В. Б. Прозоровському. В основі методу лежить пропозиція використовувати досліджувані речовини у дозах, котрі розміщені по логарифмічній шкалі з інтервалом 0,1, а всі можливі достовірні результати LD₅₀ та їх похибки розраховані попередньо за програмою пробіт-аналізу.

Результати та обговорення. Найбільш токсичною виявилась сполука 2.5 та 2.6 з показником ЛД₅₀ 1131 мг/кг. Найменш токсичною сполука 2.3 з показником ЛД₅₀ 3340.

Висновки. Проведенні дослідження гострої токсичності при внутрішньошлунковому введенні похідних 1,2,4-триазолу показали, що всі вони є малотоксичними речовинами та відносяться до IV класу токсичності за класифікацією К. К. Сідорова. Це робить їх перспективним класом для подальших фармакологічних досліджень.

Ключові слова: гостра токсичність, похідні 1,2,4-триазолу, безпечність лікарських засобів.

Питання безпеки лікарських засобів в останні роки стала однією з найактуальніших проблем охорони здоров'я в світі. Це викликано появою безлічі препаратів з високою біологічною активністю. Важливим показником безпеки лікарських засобів є гостра токсичність [1, 3].

Похідні 1,2,4-триазолу зарекомендували себе, як речовини з широким спектром біологічної активності, насамперед гіполіпідемічною, гепатопротек-торною та антиоксидантною діями.

Мета. Метою роботи було дослідження гострої токсичності похідних 1,2,4-триазолу в експерименті на щурах.

Матеріали та методи. Об'єктом дослідження виступали похідні 1,2,4-триазолу (табл. 1), синтезовані на кафедрі органічної хімії під керівництвом С. І. Коваленко.

Досліди виконувались на білих щурах лінії Вістар масою 180–220 г. Щури отримані з розплідника ДУ «Інституту фармакології і токсикології АМН України». Тварини утримувались на стандартному раціоні харчування при природному світловому режимі «день-ніч». Дослідження проводили з урахуванням «Правил доклінічної оцінки безпеки фармакологічних засобів (GLP)» [2].

При вивченні гострої токсичності нами був вибраний табличний експрес-метод по В. Б. Прозоровському. В основі методу лежить пропозиція використовувати досліджувані речовини у дозах, котрі розміщені по логарифмічній шкалі з інтервалом 0,1, а всі можливі достовірні результати LD₅₀ та їх похибки розраховані попередньо за програмою пробіт-аналізу [4].

Використовувались 4 групи тварин по 2 спостереження в кожній з додатковим використанням однієї попередньої та наступної дози. Сполуки вводили внутрішньошлунково лабораторним тваринам з дотриманням правил асептики та антисептики у вигляді тонкодисперсної водної суспензії, яку стабілізували твіном-80 з розрахунку 0,2 мл на 50 мг речовини. Спостереження проводились через 24 години [2].

Результати та обговорення

Дослідження гострої токсичності при внутрішньошлунковому введенні показали, що всі речовини відносяться до IV класу токсичності за класифікацією К. К. Сідорова [5]. Показник ЛД₅₀ знаходиться в межах від 1060 до 3340 мг/кг (табл. 2).

Таблиця 1

Похідні 1,2,4-триазолу

Номер сполуки	Структурна формула	Номер сполуки	Структурна формула
1.1 ВК-32		1.6 ПК-354	
1.2 ПК-282		1.7 ПК-369	
1.3 ПК-274		1.8 ПК-370	
1.4 ПК-293		1.9 ПК-372	
1.5 ПК-297			

Таблиця 2

Гостра токсичність похідних 1,2,4-триазолу при внутрішньошлунковому введенні щурам

Шифр сполуки	ЛД ₅₀ ± SLD ₅₀ , мг/кг
2.1	2090±200
2.2	2110±360
2.3	3340±570
2.4	1520±350
2.5	1060±179
2.6	1131±89
2.7	1740±340
2.8	1250±220
2.9	1660±160

Найбільш токсичною виявилась сполука 2.5 та 2.6 (2-(3-(піролідін-2-іл)-1Н-1,2,4-триазол-5-іл)анілін, 2-(3-циклопропіл-1Н-1,2,4-триазол-5-іл)анілін) з показником ЛД₅₀ 1131 мг/кг. Найменш токсичною сполука 2.3 з показником ЛД₅₀ 3340 мг/кг.

Встановлено, що введення гетероциклічних радикалів по третьому положенню триазолового ядра призводило до зниження токсичності.

Висновки. Проведенні дослідження гострої токсичності при внутрішньошлунковому введенні похідних 1,2,4-триазолу показали, що всі вони є малотоксичними речовинами та відносяться до IV класу токсичності за класифікацією К. К. Сідорова. Це робить їх перспективним класом для подальших фармакологічних досліджень.

Список літератури

1. Астахова А. В. Лекарства. Неблагоприятные побочные реакции и конт-роль безопасности / А. В. Астахова, В. К. Лепахин. – 2-3 изд. испр. и доп. – М.: Эксмо, 2008. – 256 с.
2. Доклінічні дослідження лікарських засобів: Методичні рекомендації / За ред. член-кор. АМН України О. В. Стефанова. – К. Авіцена, 2001. – 528 с.
3. Дроговоз С. М. Побочное действие лекарств: учебник-справочник. – Х.: «СИМ», 2011. – 480 с.
4. Прозоровский В. Б. Статистическая обработка результатов фармакологических исследований / В. Б. Прозоровский // Психофармакология и биологическая наркология. – 2007. – т. 7. – Вып. 3–4. – С. 2090–2120.
5. Сидоров К. К. Токсикология новых промышленных химических веществ. – М.: Медицина, 1973. – Вып. 3. – 47 с.

Стаття надійшла до редакції 09.03.2017

И. М. Билай, Е. О. Михайлюк, А. В. Цис, С. И. Коваленко, К. П. Шабельник
 Запорожский государственный медицинский университет

ИССЛЕДОВАНИЕ ОСТРОЙ ТОКСИЧНОСТИ БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ ВЕЩЕСТВ СРЕДИ ПРОИЗВОДНЫХ 1,2,4-ТРИАЗОЛА

Вопросы безопасности лекарственных средств в последние годы стала одной из самых актуальных проблем здравоохранения в мире. Это вызвано появлением множества препаратов с высокой биологической активностью. Важным показателем безопасности лекарственных средств является острая токсичность.

Цель. Целью работы было исследование острой токсичности производных 1,2,4-триазола в эксперименте на крысах.

Материалы и методы. При изучении острой токсичности нами был выбран табличный экспресс-метод по В.Б. Прозоровскому. В основе метода лежит предложение использовать исследуемые вещества в дозах, которые размещены по логарифмической шкале с интервалом 0,1, а все возможные достоверные результаты LD50 и их погрешности рассчитаны предварительно по программе пробит-анализа.

Результаты и обсуждения. Наиболее токсичным оказалось соединение 2.5 та 2.6 с показателем ЛД50 1131 мг/кг. Наименее токсичным соединением 2.3 с показателем ЛД50 3340 мг/кг.

Выводы. Проведенные исследования острой токсичности при внутрижелудочном введении производных 1,2,4-триазола показали, что все они являются малотоксичными веществами и относятся к IV классу токсичности по классификации К. К. Сидорова. Это делает их перспективным классом для дальнейших фармакологических исследований.

Ключевые слова: острая токсичность, производные 1,2,4-триазола, безопасность лекарственных средств.

I. M. Bilay, E. O. Mikhailyuk, A. V. Cys, S. I. Kovalenko, K. P. Shabelnik
 Zaporizhzhya State Medical University

ACUTE TOXICITY STUDIES OF BIOLOGICALLY ACTIVE SUBSTANCES AMONG DERIVATIVES OF 1,2,4-TRIAZOLE

The questions of drug safety in recent years have become one of the most pressing health problems in the world. This is due to emergence of multiple drug with high biological activity. An important indicator of the safety of medicines is acute toxicity.

Purpose. The aim was to study the acute toxicity of 1,2,4-triazole in an experiment on rats.

Materials and methods. In the study of acute toxicity was selected tabular rapid method by V. B. Prozorovsky. The method is based on the proposal to use the substance in the doses studied, which are arranged on a logarithmic scale at intervals of 0,1, and all possible LD50 reliable results and error previously calculated by probit-analysis program.

Results and discussion. The most toxic was compound 2.5 та 2.6 with index LD50 1131 mg / kg. The least toxic was compound 2.3 with index LD50 3340 mg / kg.

Conclusions. Studies of acute toxicity with intragastric administration of 1,2,4-triazole derivatives have shown that all of them are low-toxic substances and belong to the IV class according to the classification of toxicity by K. K. Sidorov. This makes them promising class for further pharmacological studies.

Keywords: acute toxicity, 1,2,4-triazole derivatives, the safety of drugs.