



І.М. Білай, Є.О. Михайлюк

## ДОСЛІДЖЕННЯ ГЕПАТОПРОТЕКТОРНОЇ АКТИВНОСТІ N-ЗАМІЩЕНИХ 1,2,4-ТРИАЗОЛУ НА МОДЕЛІ ТОКСИЧНОГО УРАЖЕННЯ ПЕЧІНКИ

Запорізький державний медичний університет

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

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

**Key words:** hepatoprotective activity, 1,2,4-triazoles.

Наведено дані фармакологічних властивостей похідних 1,2,4-тріазолу під час експериментального токсичного гепатиту. Здійснено порівняльний аналіз з референтними препаратами.

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

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 drugs.

Постійний ріст захворюваності печінки та неефективність її лікування зумовлює необхідність пошуку нових безпечних і високоефективних лікарських препаратів для лікування даної патології [2].

Вітчизняний препарат тіотріазолін 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 і високоефективних сполук у ряду похідних 1,2,4-тріазолу.

### МАТЕРІАЛИ І 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 з виведення 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 токсикологічної та неорганічної хімії Запорізького державного медичного університету. Синтез заміщених 1,2,4-тріазолу проводили під керівництвом д. фарм. н., проф. О.І. Панаценка та д. фарм. н., проф. Є.Г. Книша.

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

Сполуки вводили в дозі 1/10 від  $LD_{50}$ , яку визначали перед виконанням досліджень. Вивчення гострої токсичності виконували за експрес-методом 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. З раціону вилучено 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 і функціональних показників печінки проводили через 24 години після останнього введення тетрахлорметану.

У якості біоматеріалу для 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 аспаргатамінотрансферази (АсАТ).

### 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 силібору та тіотріазоліну виросла та склала 66,7%. Слід зазначити, що летальність також знизилась при введенні сполук 1–5 та 7. Важливим є факт, що при введенні сполук 6, 9, 10, 11 смертність порівняно з контрольною групою зросла. Ці сполуки містять нітрогрупу за п'ятим положенням у фурановому ядрі.

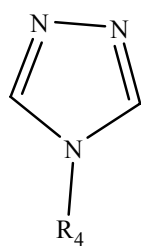
Виходячи з отриманих біохімічних показників сироватки крові (табл. 3), видно явні порушення з боку роботи печінки. Так, значне підвищення активності АсАТ та АлАТ свідчить про ураження гепатоцитів. Коефіцієнт Де Рітиса у контрольній групі > 1 свідчить про порушення саме з боку роботи печінки.

У групах, де тваринам вводили референтні препарати, видно виразний антицитолітичний ефект. Так, тіотріазолін знижує активність АсАт на 76,14%, а АлАт на 60,70%. Силібор, у свою чергу, знижує активність АсАт та АлАт на (76,73% та 45,49% відповідно).

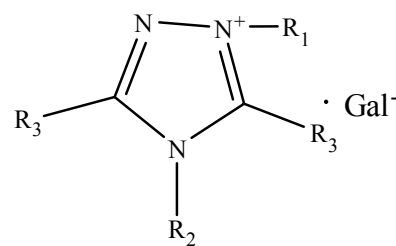
Серед вивчених похідних 1,2,4-тріазолу треба відзначити сполуку 2, що краще за всіх знижувала активність АсАт та АлАт (на 77,45% та 68,55% відповідно) та за



## N-заміщені 1,2,4-тріазолу



Сполука 1



Сполуки 2-11

№ сполуки	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>	Gal <sup>-</sup>
1	-	-			
2	C <sub>9</sub> H <sub>18</sub>		H	-	Br
3	CH <sub>2</sub> -CH=CH <sub>2</sub>		H	-	Cl <sup>-</sup>
4			H	-	Cl <sup>-</sup>
5	C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>		H	-	Br
6	C <sub>5</sub> H <sub>11</sub>		H	-	Br
7	C <sub>10</sub> H <sub>21</sub>		H	-	Cl <sup>-</sup>
8		NH <sub>2</sub>	H	-	Br
9	C <sub>8</sub> H <sub>17</sub>		H	-	Br
10	C <sub>10</sub> H <sub>21</sub>		H	-	Cl <sup>-</sup>
11	C <sub>8</sub> H <sub>17</sub>		CH <sub>3</sub>	-	Br

антицитолітичною дією не поступалась референтним препаратом. Також треба відзначити сполуку 3, що знижувала активність АсАт та АлАт (на 57,43% та 57,53% відповідно), та сполуку 7, що знижувала активність АсАт та АлАт (на 50,47% та 60,06% відповідно).

Гепатотоксичну дію мали сполуки 6, 9, 10, 11, що підвищували цитолітичну активність АсАт та АлАт.

**ВИСНОВКИ**

За результатами дослідження встановлено сполуки, що вияв-

ляли гепатопротекторні властивості, зокрема антицитолітичну дію та зменшували летальність серед тварин. Це сполуки 1 (4-(фуран-2-ілметиламіно)-1-ноніл-4Н-1,2,4-тріазол-1-ій бромід), 3 (1-аліл-4-(фуран-2-ілметиламіно)-4Н-1,2,4-тріазол-1-ій хлорид), та 7 (1-деціл-4-(фуран-2-ілметиленаміно)-4Н-1,2,4-тріазол-1-ій хлорид).

Також встановлено сполуки, що виявляли гепатотоксичну дію, зокрема 6 (4-((5-нітрофуран-2-іл)метиленаміно)-1-пентіл-4Н-1,2,4-тріазол-1-ій бромід), 9 (4-((5-нітрофуран



Вживаність щурів під час експерименту

№ сполуки	Кількість тварин на початок експерименту	Кількість тварин наприкінці експерименту	Відсоток виживання тварин
Інтактні тварини	9	9	100 %
Контрольна патологія (50% олійний р-н CCl <sub>4</sub> )	9	4	44,44%
1	9	5	55,55 %
2	9	6	6,67%
3	9	6	66,67 %
4	9	5	55,55 %
5	9	5	55,55 %
6	9	3	33,33%
7	9	5	55,55 %
8	9	4	44,44%
9	9	3	33,33%
10	9	2	22,22 %
11	9	3	33,33%
Тіотриазолін	9	6	66,67 %
Силібор	9	6	66,67 %

Таблиця 3

Антицитолітична активність N- заміщених 1,2,4-тріазолу

№ сполуки	АсАТ, ммоль/с*л	Δ, %	АлАТ, ммоль/с*л	Δ, %	Коеф. Де Рітца
Інтактні тварини	317,99±781,409'		314,56±794,805'		1,05
Контрольна патологія (50% олійний р-н CCl <sub>4</sub> )	5189,24±48,878		5276,40±29,173		0,98
1	4839,36±45,532'	6,74	4006,42±57,527'	24,07	1,21
2	1170,30±24,449'	77,45	1659,21±54,911'	68,55	0,71
3	2208,83±39,424'	57,43	2240,64±97,620'	57,53	1,00
4	2768,28±51,683'	46,65	3467,52±56,406'	34,28	0,80
5	2620,66±32,672'	45,50	2479,20±38,251'	53,01	1,06
6	5642,38±48,691'	-8,73	5800,39±62,321'	-9,93	0,97
7	2570,24±38,586'	50,47	2107,20±126,487	60,06	1,24
8	5094,23±65,880	1,83	5522,96±48,468'	-4,67	0,92
9	5557,84±31,942'	-7,10	5306,83±60,306	-0,58	1,05
10	5578,57±64,115'	-7,50	5458,62±16,195'	-3,45	1,02
11	5406,52±15,442'	-4,19	5506,61±59,072'	-4,36	0,98
Тіотриазолін	1238,40±57,163'	76,14	2073,77±35,728'	60,70	0,60
Силібор	1207,67±15,012'	76,73	2876,27±272,732'	45,49	0,44

Примітка: \* – позначається достовірність  $p \leq 0,05$ .

-2-іл)метиленаміно)-1-октіл-4Н-1,2,4-тріазол-1-ій бромід), 10 (1-деціл-4-(4-нітробензіліденаміно)-4Н-1,2,4-тріазол-1-ій хлорид) та 11 (3,5-диметіл-4-((5-нітрофуран-2-іл)метиленаміно)-1-октіл-4Н-1,2,4-тріазол-1-ій бромід).

#### СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Доклінічні дослідження лікарських засобів: Метод. реком. / 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. – Т.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 ред. *Маева И.В.* – М.:

5. 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. *Рыжкина А.* Патогенетическое обоснование применения эффективных гепатопротективных средств при экспериментальной токсической гепатопатии / *А.В. Рыжкина, И.Г. Ситников и др.* – Ярославль: Ярославская государственная медицинская академия, 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.
8. *Donnelly K.L.* Sources of fatty acids stored in liver and secreted via lipoproteins in patients with non-alcoholic fatty liver disease / *Donnelly K.L., Smith C.I., Schwarzenberg S.J. et al.* // J Clin Invest. – 2005. – V. 115 (5) – P. 1343–1351.

#### Відомості про авторів:

Білай І.М., д. мед. н., професор, зав. каф. клінічної фармації, фармакотерапії та УЕФ ФПО ЗДМУ.  
Михайлюк Є.О., магістрант каф. клінічної фармації, фармакотерапії та УЕФ ФПО ЗДМУ.

#### Адреса для листування:

Білай Іван Михайлович. 69035, м. Запоріжжя, пр-т Маяковського, 26, каф. клінічної фармації, фармакотерапії та УЕФ ФПО ЗДМУ.  
Тел.: (061) 232 22 94.  
E-mail: klinpharmfpo@mail.ru

Поступила в редакцію 04.04.2012 г.