

Є.С. Пругло, І.М. Білай, А.І. Білай, А.Г. Каплаушенко, В.В. Парченко, А.С. Гоцуля, Т.С. Гоцуля, О.І. Панасенко, Є.Г. Книш

ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНЕ ВИВЧЕННЯ ГІПОХОЛЕСТЕРИНЕМІЧНОЇ ДІЇ ДЕЯКИХ ЗАМІЩЕНИХ 1,2,4-ТРИАЗОЛУ

Запорізький державний медичний університет

Ключові слова: похідні 1,2,4-тріазолу, гіпохолестеринемічна дія, експериментальна гіперліпідемія.

Ключевые слова: производные 1,2,4-триазола, гипохолестеринемическое действие, экспериментальная гиперлипидемия.

Keywords: 1,2,4-triazole, hypocholesterolic action, experimental hyperlipidemic.

В роботі вивчено вплив досліджуваних речовин заміщених 1,2,4-тріазолу на рівень загального холестерину в сироватці крові при експериментальній гіперліпідемії. Виявлено ряд сполук, що мають гіпохолестеринемічну дію. Встановлено деякі закономірності між структурою та фармакологічним ефектом.

В работе изучено влияние исследуемых веществ замещенных 1,2,4-триазола на уровень общего холестерина в сыворотке крови при экспериментальной гиперлипидемии. Обнаружен ряд соединений, которые владеют гипохолестеринемическим действием. Установлены некоторые закономерности между структурой и фармакологическим эффектом.

In work influence of the probed matters of substituted for 1,2,4-triazole is studied on the level of general cholesterol in the whey of blood at experimental hyperlipidic. Found out the row of connections which own a hypocholesterolic action. Some conformities to the law are set between a structure and pharmacological effect.

Втеперішній час повселюдно спостерігається стійка тенденція росту серцево-судинних захворювань, які мають різноманітні соціальні та економічні наслідки. Статистичні дані ВООЗ свідчать про широку розповсюдженість атеросклерозу в усіх країнах світу, причому за останні 50 років його частота значно зросла і продовжує зростати по мірі старіння працездатного населення [2, 6].

Сучасна концепція атеросклерозу виходить із того, що це багатофакторне захворювання, в розвитку якого важливу роль відіграють специфічні зміни ліпідного обміну, стану судинної стінки, гіпертонічна хвороба та багато інших факторів.

Лідуючу позицію в патогенезі займають ліпопротеїди низької щільності (ЛПНЩ). Основна частина холестерину (ХС), яка циркулює в плазмі крові, не надходить із зовні, а синтезується ендогенно. Ось чому гіполіпідемічна дієта здатна знизити рівень ХС ЛПНЩ тільки на 5-15%. Більш того, дотримання дієти для більшості хворих викликає деякі складності. Таким чином, хворим з клінічними проявами атеросклерозу чи високим ризиком його розвитку призначаються гіполіпідемічні засоби, найбільш вивченими із яких є статини (інгібітори 3-гідрокси-3-метилглутарил коензиму А редуктази (ГМГ КоА редуктази)).

Препарати групи статинів є універсальними коректорами ліпідного стану, але вони не здатні вирішити проблему, наприклад, у людей з моногенними спадковими дисліпідеміями. Також до числа недоліків лікарських засобів цієї групи відносять присутність таких побічних ефектів, як безсимптомне підвищення печінкових трансаміназ, гепатотоксичність, розвиток міопатій, тератогенність. Враховуючи важливість сучасної корекції порушень ліпідного метаболізму в лікуванні пацієнтів з ІХС та синдромом дисліпідемій і присутність вищезазначених побічних ефектів у стандартних гіполіпідемічних засобах, вважаємо за необхідне пошук альтернативних лікарських засобів для терапії, які б проявляли в однаковій мірі високий гіпохолестеринемічний ефект та відповідно відзначалися високою безпечністю дії.

Нині серед гетероциклічних систем особливу увагу привертають похідні 1,2,4-тріазолу як потенційні високоефективні та в свою чергу практично не токсичні біологічно активні сполуки [3, 5]. В наш час накопичилось достатньо інформації щодо біологічної дії похідних 1,2,4-тріазолу, але майже немає даних щодо гіполіпідемічних властивостей цього класу азатетероциклів.

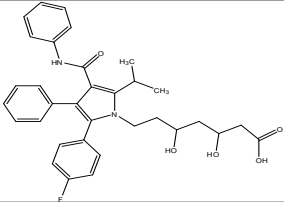
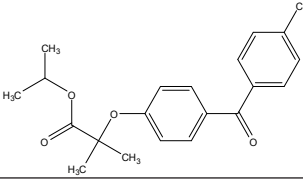
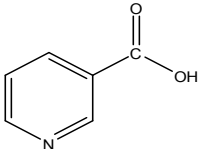
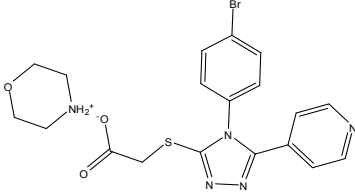
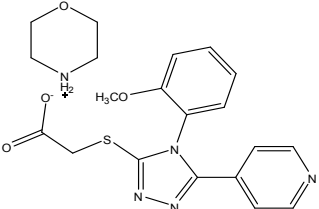
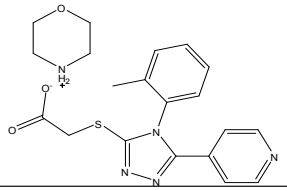
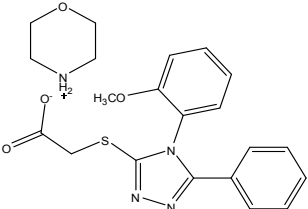
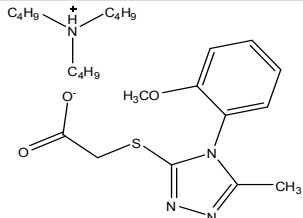
МЕТОЮ РОБОТИ є вивчення гіполіпідемічних властивостей похідних 1,2,4-тріазолу на показники обміну загального холестерину (ЗХС) в сироватці крові щурів лінії Вістар при експериментальній гіперліпідемії.

МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Експериментальну гіперліпідемію моделювали за методикою, описаною Yousufzai-Siddigi [8] на білих щурах лінії Вістар двох статей масою 220-280 г, які були розподілені на 15 груп по 7 тварин в кожній: 1-ша – інтактна; 2-га – контроль, з експериментальною гіперліпідемією (без лікування), 3-тя – отримувала аторвастатин в дозі 14 мг/кг; 4-та – фенофібрат в дозі 70 мг/кг; 5-та нікотинову кислоту в дозі 500 мг/кг; 6-15 – отримували досліджувані похідні 1,2,4-тріазолу в дозі 1/10 від LD₅₀. Для формування гіперліпідемії щурам перорально вводили холестерин в дозі 40 мг/кг та ергокальциферол в соняшниковій олії в дозі 350 000 ОД/кг на протязі 5 діб. Еталонними засобами були вибрані аторвастатин, фенофібрат та нікотинова кислота. Сполуки (синтезовані на кафедрі токсикологічної та неорганічної хімії Запорізького державного медичного університету під керівництвом професора Панасенка О.І. та професора Книша Є.Г.) розчиняли в дистильованій воді з розрахунку 1 мл розчину на 100 г тварини для водорозчинних, а важкорозчинні та нерозчинні стабілізували твіном-80 з розрахунку 0,2 мл твіну-80 на 50 мг речовини [7] та вводили перорально 1 раз на добу через годину після введення атерогенної суміші, тобто в лікувально-профілактичному режимі (паралельно з формуванням патологічного стану).

Через 12 годин з моменту останнього введення атерогенної суміші та досліджуваних сполук у тварин під ефірним наркозом проводили лапаротомію з оголоненням черевної

Табл. 1

Група та № сполуки	Хімічна формула	Вміст ХС, ммоль/л M±m	Зниження ХС по відношенню до контролю Δ%
інтактна		1,72±0,08	
контроль		3,59±0,14*	
аторвастатин		2,53±0,09*	-29,65
фенофібрат		2,70±0,17*	-24,79
нікотинова кислота		2,86±0,18*	-20,25
1.		2,86±0,12*	-20,29
2.		3,01±0,26	-16,16
3.		2,09±0,13*	-41,66
4.		3,57±0,10	-0,48
5.		4,06±0,24	+13,01

© Є.С. Пругло, І.М. Білай, А.І. Білай, А.Г. Каплаушенко, В.В. Парченко, А.С. Гоцуля, Т.С. Гоцуля, О.І. Панасенко, Є.Г. Книш, 2009



Введення в молекулу ядра 1,2,4-тріазолу по положенню 3 та 5 ковалентно зв'язаних атомів бром у також призводить до гіпохолестеринемічної дії.

Потрібно відзначити, що наявність атомів галогену та піридинного радикалу в досліджуваних сполуках в усіх випадках проявляється гіпохолестеринемічною дією.

Таким чином, ряд досліджуваних сполук мають гіпохолестеринемічну дію. Причому, морфолінію 2-(5-(4-піридил)-4-(2-метилфеніл)-1,2,4-тріазол-3-ілтію) ацетат не поступається по силі такої дії всім еталонним препаратам. До того ж морфолінію 2-(5-(4-піридил)-4-(4-бромфеніл)-1,2,4-тріазол-3-ілтію)ацетат проявляло свою гіпохолестеринемічну дію на рівні препарату порівняння нікотинової кислоти.

ВИСНОВКИ

1. Досліджено гіпохолестеринемічну дію 10 сполук – заміщених 1,2,4-тріазолу. Встановлені закономірності відносно будови і гіпохолестеринемічної дії досліджуваних речовин.

2. Найбільш суттєву гіпохолестеринемічну дію має морфолінію 2-(5-(4-піридил)-4-(2-толіл)-1,2,4-тріазол-3-ілтію)ацетат.

3. Похідні морфоліній 1,2,4-тріазол-5-тіоацетатів, що містять 4-піридинний радикал при C₅-атомах ядра 1,2,4-тріазолу виразніше проявляють гіпохолестеринемічну дію, ніж речовини, що містять фенільний замісник.

4. Заміна 2-метоксифенільного радикалу на 4-бромфенільний, і особливо 2-толільний по N₄-атомах ядра 1,2,4-тріазолу в молекулі морфоліній 5-(4-піридил)-4-R-1,2,4-тріазол-3-тіоацетату супроводжується збільшенням гіпохолестеринемічної дії.

5. Наявність атому галогену та піридинного радикалу в молекулах досліджуваних сполук проявляється гіпохолестеринемічною дією.

ЛІТЕРАТУРА

1. *Беленький М.Л.* Элементы количественной оценки фармакологического эффекта. – Ленинград, 1963. – 151 с.
2. *Карпов Р.С., Дудко В.А.* Атеросклероз: патогенез, клиника, функциональная диагностика, лечение. – Томск: SST, 1998. – 656с.
3. *Кныш Е.Г.* Синтез, физико-химические и биологические свойства N- и S-замещенных 1,2,4-триазола: Дис. д-ра фармац. наук. - Х., 1987.- 350 с.
4. *Колб В.Г., Камышиников В.С.* Справочник по клинической химии. – Минск: Беларусь, 1982. – С. 206-208.
5. *Панасенко О.І.* Синтез, перетворення, фізико-хімічні та біологічні властивості похідних 1,2,4-тріазолу: Дис. доктора фармац. наук. — К., 2005. — 396 с.
6. *Сумароков А.В.* Ишемическая болезнь и начальный атеросклероз экстракраниальных сосудов // Кардиология. – 1996. - №12. – С. 79-89.
7. *Тихонов А.И., Ярных Т.Г.* Технология лекарств: Учеб. для фармац. вузов и фак.: Пер. с укр./Под ред. А. И. Тихонова.— Х.: Изд-во НФАУ; Золотые страницы, 2002.— 704 с
8. *Yousufzai S. Y. K., Siddigi M.* 3-Hydroxy-3-Methylglutaric Acid and Experimental Atherosclerosis in Rats // Experientia. — 1976. — Vol. 32, № 8. — P. 1033—1034.

Відомості про авторів:

Пругло Є.С., старший лаборант кафедри клінічної фармації, фармакотерапії і УЕФ ФПО ЗДМУ;
 Білай І.М., д.м.н., професор, завідувач кафедри клінічної фармації, фармакотерапії і УЕФ ФПО ЗДМУ;
 Білай А.І., студент 5-го курсу медичного факультету ЗДМУ;
 Каплаушенко А.Г., старший викладач кафедри токсикологічної та неорганічної хімії ЗДМУ;
 Парченко В.В., асистент кафедри токсикологічної та неорганічної хімії ЗДМУ;
 Гоцуля А.С., асистент кафедри токсикологічної та неорганічної хімії ЗДМУ;
 Гоцуля Т.С., асистент кафедри УЕФ медичного та фармацевтичного товарознавства ЗДМУ;
 Панасенко О.І., д. фарм. н., професор кафедри токсикологічної та неорганічної хімії ЗДМУ;
 Книш Є.Г., д. фарм. н., професор, завідувач кафедри УЕФ ЗДМУ.

Адреса для листування:

Пругло Євген Сергійович, 69035, м. Запоріжжя, пр. Маяковського 24^а к.75 Тел. (067) 49-49-250