

Є.С. Пругло, І.М. Білай, А.Г. Каплаушенко, А.І. Білай

## ГІПОТРИГЛІЦЕРИДЕМІЧНІ ВЛАСТИВОСТІ ДЕЯКИХ ЗАМІЩЕНИХ 1,2,4-ТРИАЗОЛУ

Запорізький державний медичний університет

**Ключові слова:** 1,2,4-тріазол, гіпотригліцеридемічна дія, експериментальна гіперліпідемія.

**Ключевые слова:** 1,2,4-триазол, гипотриглицеридемическое действие, экспериментальная гиперлипидемия.

**Key words:** 1,2,4-triazol, hypotriglyceridemic action, experimental giperlipidemia.

Вивчено ряд похідних 1,2,4-тріазолу на гіпотригліцеридемічну дію. Встановлено закономірності відносно будови досліджуваних сполук і гіпотригліцеридемічної дію.

Изучен ряд производных 1,2,4-триазола на гипотриглицеридемическое действия. Установлены закономерности относительно строения исследуемых соединений и показателей их гипотриглицеридемическим действием.

The row of discribes of 1,2,4-tiazole is studied on hypotriglyceridemic actions. Conformities to the law are set in relation to the structure of the probed connections and hypotriglyceridemic action.

Однією з найбільш поширених форм гіперліпідемії (ГЛП), що найчастіше виявляються в популяції, що асоціюється з підвищенням ризику виникнення ішемічної хвороби серця (ІХС) є гіпертригліцеридемія (підвищення рівня тригліцеридів (ТГ) [5].

Концентрація ТГ в сироватці крові є одним з важливих показників ліпідного обміну, вона значно зростає при ГЛП як первинних, у виникненні яких основну роль грає спадкова схильність, так і вторинних, таких, що виникають нерідко на фоні таких захворювань, як цукровий діабет (І і ІІ типу), нефротичний синдром, хронічна ниркова недостатність, ожиріння, гострий панкреатит, алкоголізм, подагра та ін. Крім того, в опублікованій у 2001 році доповіді експертних груп Національної освітньої програми по холестерину в США (National Cholesterol Education Program, NCEP) вперше констатовано, що гіпертригліцеридемія також є чинником ризику розвитку ІХС [2], проте цей феномен стійко фіксується тільки в популяції осіб з початково підвищеними рівнями ліпопротеїдів низької щільності (ЛПНЩ) і дефіцитом ліпопротеїдів високої щільності (ЛПВЩ) [4].

Відомо, що застосування у високих дозах тіазидних діуретиків та β-адреноблокаторів без внутрішньої симптоматичної активності, глюкокортикостероїдів, антиретровірусних препаратів, тамоксифену, пероральних естрогенвмісних контрацептивів характеризується зниженням печінково-клітинної ліпази або плазмової ліпази, зниженням катаболізму ліпопротеїдів дуже низької щільності (ЛПДНЩ), ЛПНЩ, порушенням транспорту ЛПВЩ та підвищенням апо-В100, що призводить до ізольованого підвищення рівня ТГ чи до формування змішаної форми ГЛП.

Стратегія лікування гіпертригліцеридемії направлена перш за все на зниження ризику розвитку ІХС. Оскільки пацієнти з підвищенням рівня ТГ в плазмі крові метаболічно гетерогенні, то рішення питання про вибір лікарського засобу ґрунтується у тому числі на наявності та тяжкості супутніх порушень ліпідного обміну.

Таким чином медикаментозне лікування розглядають як за необхідне при таких станах як: високий ризик розвитку панкреатиту, ІХС, наявність змішаних форм ГЛП. На сьогодні

в терапії цих захворювань широкого застосування набули такі групи препаратів як статини, фібрати та нікотинова кислота. Слід зазначити, що статини не належать до лідируючих серед перелічених груп, які найбільш активно редукують рівень ТГ [7]. Що стосується нікотинової кислоти то основним обмеженням її до широкого застосування є побічні властивості, зокрема почервоніння та свербіння шкіри [6]. Фібрати розглядають як один із основних класів гіполіпідемічних лікарських засобів, які модифікують рівень ТГ в сироватці крові [3]. Разом з тим, одним з факторів, що призводить до відмови цього класу засобів, є його побічні явища, зокрема, гастроінтестинальні. Тому пошук більш ефективних гіпотригліцеридемічних засобів з низьким рівнем побічних ефектів є актуальним і має не лише теоретичну, а й практичну значимість.

Особливу увагу у цьому контексті привертають заміщені 1,2,4-тріазолу, які, маючи високу біологічну дію, є практично не токсичними.

**МЕТОЮ РОБОТИ** було вивчити гіпотригліцеридемічні властивості похідних 1,2,4-тріазолу при експериментальній гіперліпідемії на показники ТГ в сироватці крові щурів лінії Вістар.

### МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Експериментальну гіперліпідемію моделювали за короткотривалою моделлю Yousufzai-Siddiqi [8] у дослідях на білих щурах лінії Вістар двох статей масою 220-280 г, шляхом перорального зондового введення холестеролу в добовій дозі 40 мг/кг та фактору порушення ліпідного метаболізму й посилення всмоктування стероїдів у кишечнику – 0,125% олійного розчину вітаміну D<sub>2</sub> в добовій дозі 8 мг/кг. Водний розчин для водорозчинних та суспензію, стабілізовану твіном-80, для слабкорозчинних та нерозчинних сполук, які були синтезовані на кафедрі неорганічної та токсикологічної хімії під керівництвом професора Панасенка О.І. та професора Книша Є.Г., вводили per os через годину після введення гіперліпідогенної суміші протягом 5 діб. На шосту добу, після наркотизації етиловим естером здійснювали забір крові з біфуркації аорти. Кров центрифугували при 3000 об./хв., виділяли сироватку. В сироватці визначали

Таблиця 1

Група та № сполуки	Хімічна формула	Вміст ТГ, ммоль/л M±m	Зниження ТГ по відношенню до контролю Δ%
інтактна		0,66±0,02**	
контроль		1,82±0,09*	
аторвастатин		1,60±0,08	-12,09
фенофібрат		1,56±0,08	-14,44
нікотинова кислота		1,53±0,13	-16,01
		2,08±0,18	+14,21
		1,75±0,08*	-3,77
		1,57±0,06	-13,89
		1,12±0,02*	-38,23
		1,58±0,08	-13,27
		1,65±0,06	-9,11
		1,25±0,08*	-31,16
контроль		1,03±0,04**	
		1,53±0,09*	+47,92
		0,97±0,06*	-5,82
		1,07±0,06*	-3,32

Примітка: \* - результати достовірні (p<0,05) по відношенню до контролю;  
 \*\* - результати достовірні (p<0,05) по відношенню до інтактної групи.

вміст ТГ ферментативним методом [1].

### РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

У тварин контрольної групи, в порівнянні з інтактною, реестрували значне підвищення рівня ТГ (на 175%).

Встановлено (табл. 1), що найбільш суттєво рівень ТГ в сироватці крові знижував морфолінію 5-феніл-4-(2-метоксифеніл)-1,2,4-тріазол-3-тіоацетат (на 38,23% по відношенню до контролю) (спол. 4). Серед еталонних препаратів найзначнішу гіпотригліцеридемічну дію має нікотинова кислота (зниження ТГ на 16,01%). Не набагато поступаючись морфолінієвій солі 5-феніл-4-(2-метоксифеніл)-1,2,4-тріазол-3-тіооцтової кислоти (спол. 4) 3,5-дибром-1,2,4-тріазол-1N-етанон (спол. 7) знижував вміст ТГ на 31,1%. Треба відзначити, що еталонні препарати фенофібрат та аторвастатин знижували показники ТГ в сироватці крові на 14,4% та 12,1% відповідно.

Не набагато поступаючись по гіпотригліцеридемічній дії фенофібрату морфолінієва сіль 5-(4-піридил)-4-(2-толіл)-1,2,4-тріазол-3-ілітіооцтової кислоти (спол. 3) та третбутиламонієва сіль 5-метил-4-(2-метоксифеніл)-1,2,4-тріазол-3-ілітіооцтової кислоти (спол. 5) знижували показники ТГ в сироватці на 13,89% та 13,27% відповідно, що не набагато перевищують такий показник у аторвастатину. Спонукає звернути увагу 1-(2-аміно-2-оксипетил)-4-(фуран-2-ілметиламіно)-1,2,4-тріазолію хлорид, що проявляє помірне зниження ТГ в сироватці, що не перевищує за силою дії еталонні препарати.

Спостерігаються закономірності гіпотригліцеридемічної дії від структури замісника по 1,2,4-тріазоловому циклу. Так, перехід в ряду 5-R-4-(2-метоксифеніл)-1,2,4-тріазол-3-тіоацетатів морфолінію від 4-піридилного до фенільного радикалу по положенню 5 1,2,4-тріазолового ядра відзначається вираженим гіпотригліцеридемічним ефектом.

Відмічається закономірність в ряду замісників по положенню 4 1,2,4-тріазолового ядра морфолінієвих солей 5-(4-піридил)-4-R-1,2,4-тріазол-3-тіоацетатних кислот від 4-бромфенільного (спол. 1), 2-метоксифенільного (спол. 2) до 2-толільного (спол. 3) радикалів чітким підвищенням гіпотригліцеридемічного ефекту. Потрібно відзначити, що заміна катіону піперидинію на катіон морфолінію в молекулі 2-(2-(2-(5-(2-фурил)-4-(2-метилфеніл)-1,2,4-тріазол-3-ілітіо)ацетил)гідрозинкарбонотіоілітіо)оцтової кислоти спостерігається поява гіпотригліцеридемічної дії.

### ВИСНОВКИ

1. Досліджено гіпотригліцеридемічну дію 10 сполук – заміснених 1,2,4-тріазолу. Встановлені закономірності відносно будови і гіпотригліцеридемічної дії досліджуваних речовин.

2. Найбільш суттєвою гіпотригліцеридемічною дією володіє морфолінію 5-феніл-4-(2-метилфеніл)-1,2,4-тріазол-3-тіоацетат та 3,5-дибром-1,2,4-тріазол-1N-етанон, що за своєю силою значно перевищують еталонні препарати.

3. Заміна 4-бромфенільного радикалу на 2-метоксифенільний і на 2-метилфенільний по N<sub>4</sub>-атомі ядра 1,2,4-тріазолу в молекулі морфоліній 5-(4-піридил)-4-R-1,2,4-тріазол-3-тіоацетату супроводжується збільшенням гіпотригліцеридемічної дії.

4. Заміна катіону піперидинію на катіон морфолінію в молекулі 2-(2-(2-(5-(2-фурил)-4-(2-метилфеніл)-1,2,4-тріазол-3-ілітіо)ацетил)гідрозинкарбонотіоілітіо)оцтової кислоти відзначається появою гіпотригліцеридемічної дії.

### ЛІТЕРАТУРА

1. Приказ МЗ СССР №960 от 15.10.74г. «Об унификации клинических лабораторных методов исследования», стр. 69.

2. Творогова М.Г. Диагностически значимые уровни холестерина в сыворотке крови: современная точка зрения // Лабораторная медицина. – 2002. – №5. – с. 20–23.

3. De Haan W., Van der Hoogt C.C., Westerp M. et al. (2007) Fenofibrate increases HDL-cholesterol by reducing cholesteryl ester transfer protein expression. Program and abstracts of the XVI International Symposium on Drugs Affecting Lipid Metabolism, October 4–7, 2007, New York.

4. Hokanson J.E., Austin M.A. (1996) Plasma triglyceride level is a risk factor for cardiovascular disease independent of high density lipoprotein cholesterol level: a meta-analysis of population based prospective studies. J. Cardiovasc. Risk, 3(2): 213–219

5. Johnson C.L., Rifkind B.M., Sempos C.T. et al. (1993) Declining serum total cholesterol levels among US adults. The National Health and Nutrition Examination Surveys. JAMA, 269(23): 3002–3008.

6. Maccubbin D., Mitchel Y.B., Sirah W. et al. (2007) Lipid-altering efficacy and flushing profile of ER niacin/laropiprant in atients with dyslipidemia. In: Program and abstracts of the XVI International Symposium on Drugs Affecting Lipid Metabolism, October 4–7, 2007, New York.

7. Naples M., Federico L.M., Xu E. et al. (2008) Effect of rosuvastatin on insulin sensitivity in an animal model of insulin resistance: evidence for statin-induced hepatic insulin sensitization. Atherosclerosis, 198(1): 94–103.

8. Yousufzai S. Y. K., Siddiqi 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 каф. клінічної фармації, фармакотерапії і УЕФ ФПО ЗДМУ.

Білай І.М., д.м.н., професор, зав. каф. клінічної фармації, фармакотерапії і УЕФ ФПО ЗДМУ.

Каплаушенко А.Г., старший викладач каф. токсикологічної та неорганічної хімії ЗДМУ.

Білай І.М., студент 5-го курсу медичного фак. ЗДМУ.

### Адреса для листування:

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