

## ДОСЛІДЖЕННЯ ГОСТРОЇ ТОКСИЧНОСТІ ПОХІДНИХ 1,2,4-ТРИАЗОЛУ В ЛАБОРАТОРНИХ УМОВАХ

*І. М. Білай, О. В. Цис, Є. О. Михайлюк*

**Запорізький державний медичний університет,  
м. Запоріжжя**

**Вступ.** Проблема безпеки лікарських засобів в останні роки стала однією з найактуальніших проблем охорони здоров'я в світі. Важливим показником безпеки лікарських засобів є гостра токсичність.

**Мета.** Дослідження гострої токсичності похідних 1,2,4-триазолу в експерименті на лабораторних щурах.

**Матеріали та методи.** При вивченні гострої токсичності нами був вибраний табличний експрес-метод за В. Б. Прозоровським.

**Результати і висновки.** Найбільш токсичними виявились сполуки 1.5 та 1.6 з показником  $LD_{50}$  1060 мг / кг та 1131 мг / кг, відповідно. Найменш токсична сполука — 1.3 з показником  $LD_{50}$  3340.

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

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

Гострою токсичністю називається здатність хімічних речовин, при одноразовому або повторному впливі на біологічні системи, викликати їх пошкодження або загибель. Важливою особливістю цього поняття є те, що токсичний ефект може проявлятися на всіх рівнях організації біологічного об'єкта — від субклітинного до популяційного. Токсична реакція характеризується порушенням метаболізму клітин. Воно проявляється ланцюгом патологічних змін, що включають: порушення енергетичного обміну, порушення гомеостазу внутрішньоклітинного кальцію, активацію вільно-радикальних процесів в клітині,

порушення процесів синтезу білка і клітинного поділу, а також пошкодження клітинних мембран. При цьому всі ці процеси тісно пов'язані між собою, а ініціація одного порушення запускає інші патології метаболізму, що в кінцевому рахунку, призводить до появи «порочного кола» [1].

У відповідь на це, ініціюється реакція дезактивації токсину, звана біотрансформацією. Біотрансформація відбувається у дві фази. Перша — метаболічна трансформація — хімічна перебудова структури токсичних речовин шляхом біохімічних процесів (окислення, відновлення, гідролізу). Друга фаза — синтез (кон'югація) — взаємодія токсичних речовин або продуктів їх метаболічної трансформації з природновмістними в організмі сполуками з утворенням кон'югатів. У процесах кон'югації беруть участь багато ферментів: глюкуронилтрансфераза, сульфотрансфераза, трансацилаза, метилтрансферази, глутатіон-S-трансферази та ін. [4].

Одними з найбільш перспективних сполук в плані токсичності є похідні 1,2,4-триазолу. В даний час, похідні 1,2,4-триазолу зарекомендували себе, як речовини, що володіють широким спектром біологічної активності, перш за все антимікробними, протипухлинними, протизапальними, гіполіпідемічними, гепатопротекторними і антиоксидантними властивостями, що було неодноразово підтверджено в дослідженнях українських та китайських фармакологів [6].

Слід відзначити роботу П. О. Губбінса (США), що досліджував взаємодію похідних триазолу (в якості фунгіцидних засобів) з іншими препаратами. Він зазначив, що основним механізмом цієї взаємодії є печінковий цитохром P450 (CYP). Це було виявлено завдяки таким сучасним методам як генотипування, вдосконалені аналітичні технології і біоаналітичні методи, які дозволяють проводити точну молекулярну ідентифікацію і стереохімічний аналіз. Дане дослідження обґрунтовує необхідність найбільш детальної оцінки гострої токсичності, включаючи субмолекулярний рівень, при дослідженні біологічно активних речовин [5].

**Мета:** дослідження гострої токсичності похідних 1,2,4-триазолу в експерименті на лабораторних щурах.

## ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

**Матеріали та методи.** Об'єктом дослідження виступали похідні 1,2,4-триазолу (табл. 1), синтезовані на кафедрі органічної та біоорганічної хімії Запорізького державного медичного університету під керівництвом професора Коваленка С. І.

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			

Експерименти виконувалися на білих лабораторних щурах лінії Вістар масою 180-220 г. Щури були отримані з розплідника Державної установи «Інститут фармакології та токсико-

## ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

логії Академії медичних наук України». Тварини містилися на стандартному раціоні харчування при природному світловому режимі «день-ніч». Дослідження проводилися відповідно до базового документу щодо дотримання правил лабораторних експериментів «Правил доклінічної оцінки безпеки фармакологічних засобів (GLP)» [2].

При вивченні гострої токсичності нами був обраний табличний експрес-метод за В. Б. Прозоровським. В основі методу лежить пропозиція використовувати досліджувані речовини в дозах, які розміщені за логарифмічною шкалою з інтервалом 0,1, а всі можливі достовірні результати  $LD_{50}$  і їх похибки розраховані попередньо за програмою пробіт-аналізу [3].

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

**Результати.** Дослідження гострої токсичності при внутрішньошлунковому введенні показали, що всі речовини відносяться до IV класу токсичності за класифікацією К. К. Сидорова [4]. Показник  $LD_{50}$  знаходився в межах від 1060 до 3340 мг / кг.

Таблиця 2

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

№	Шифр сполуки	$LD_{50} \pm SLD_{50}$ , мг/кг
1.	1.1	2090±200
2.	1.2	2110±360
3.	1.3	3340±570
4.	1.4	1520±350
5.	1.5	1060±179
6.	1.6	1131±89
7.	1.7	1740±340
8.	1.8	1250±220
9.	1.9	1660±160

## ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

---

Найбільш токсичними виявилися сполуки 1.5 і 1.6 з показником  $LD_{50}$  — 1060 мг / кг та 1131 мг / кг, відповідно. Найменш токсичною сполукою виявилася речовина 1.3 з показником  $LD_{50}$  — 3340 мг / кг.

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

### Висновки:

1. Проведення дослідження гострої токсичності при внутрішньошлунковому введенні похідних 1,2,4-триазолів показало, що всі вони є малотоксичними речовинами і відносяться до IV класу токсичності за класифікацією К. К. Сидорова.

2. Найбільш токсичними виявилися сполуки 1.5 і 1.6 (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  $LD_{50}$  — 1060 мг / кг та 1131 мг / кг, відповідно. Найменш токсичною сполукою виявилася речовина 1.3 (2- (3-адамантил-1Н-1,2,4-триазол-5-іл) анілін) з показником  $LD_{50}$  — 3340 мг / кг.

3. Даний експеримент відображає перспективність досліджень даного класу хімічних речовин в подальших фармакологічних експериментах.

## ЛІТЕРАТУРА

1. Астахова А. В. Лекарства. Неблагоприятные побочные реакции и контроль безопасности [Текст] / А. В. Астахова, В. К. Лепехин. — 2-3 изд. испр. и доп. — М.: Эксмо, 2008. — 256 с.
2. Стефанов О. В. Доклінічні дослідження лікарських засобів: методичні рекомендації [Текст] / О. В. Стефанов — К.: Авіцена, 2001. — 528 с.
3. Прозоровский В. Б. Статистическая обработка результатов фармакологических исследований [Текст] / В. Б. Прозоровский // Психофармакология и биологическая наркология. — 2007. — Т. 7. — Вып. 3–4. — С. 2090–2120.
4. Сидоров К. К. Токсикология новых промышленных химических веществ [Текст] / К. К. Сидоров. — М.: Медицина, 1973. — Вып. 3. — 47 с.
5. Gubbins P. O. Triazole antifungal agents drug-drug interactions involving hepatic cytochrome P450 / P. O. Gubbins // Expert Opin Drug Metab Toxicol. — 2011. — № 7(11). — P. 1411-1429.
6. Sahu J.K., Ganguly S., Kaushik A. Triazoles: a valuable insight into recent developments and biological activities / J. K. Sahu, S. Ganguly, A. Kaushik // Chin J Nat Med. — 2013. — № 11(5). — P. 456-465.

## Исследование острой токсичности производных 1,2,4-триазола в лабораторных условиях

*И. М. Белай, А. В. Цыс, Е. О. Михайлюк*

Запорожский государственный медицинский университет,  
г. Запорожье

**Введение.** Проблема безопасности лекарственных средств в последние годы стала одной из самых актуальных проблем здравоохранения в мире. Важным показателем безопасности лекарственных средств является острая токсичность.

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

**Материалы и методы.** При изучении острой токсичности нами был выбран табличный экспресс-метод по В. Б. Прозоровскому.

**Результаты и выводы.** Наиболее токсичным оказались соединения 1.5 и 1.6 с показателями ЛД<sub>50</sub> 1060 мг / кг и 1131 мг / кг, соответственно. Наименее токсичное соединение — 1.3 с показателем ЛД<sub>50</sub> 3340 мг/кг.

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

## Studying acute toxicity of 1,2,4-triazole derivatives in laboratory conditions

*I. M. Bilai, O. V. Tsys, E. O. Mykhailiuk*

Zaporozhye State Medical University, Zaporizhzhya

**Introduction.** The problem of drug safety in recent years has become one of the most pressing health problems in the world. The acute toxicity is an important indicator of drug safety.

**Aim.** To study the acute toxicity of 1,2,4-triazole in the experiment on laboratory rats.

**Materials and methods.** For our study there was used tabular rapid method by V. B. Prozorovsky.

**Results and conclusion.** The most toxic were compounds 1.5 and 1.6 with index LD<sub>50</sub> 1060 mg / kg and 1131 mg / kg, severally. The least toxic was compound 1.3 with index LD<sub>50</sub> 3340 mg / kg.

**Key words:** acute toxicity, 1,2,4-triazole derivatives, drug safety.

## ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

---

### **Відомості про авторів:**

**Білай Іван Михайлович** — доктор медичних наук, професор, завідувач кафедри клінічної фармації, фармакотерапії та УЕФ Запорізького державного медичного університету. Адреса: 69035, м. Запоріжжя, проспект Маяковського, 26.

**Цис Олексій Вікторович** — старший лаборант кафедри клінічної фармації, фармакотерапії та УЕФ Запорізького державного медичного університету. Адреса: м. Запоріжжя, проспект Маяковського, 26.

**Михайлюк Євгеній Олегович** — кандидат фармацевтичних наук, старший викладач кафедри клінічної фармації, фармакотерапії та УЕФ Запорізького державного медичного університету. Адреса: м. Запоріжжя, проспект Маяковського, 26.

УДК 616.718 – 002.1 – 036.82

## **ОБГРУНТУВАННЯ ЕТАПІВ РЕАБІЛІТАЦІЇ ХВОРИХ, КОТРІ ПЕРЕНЕСЛИ МЕТАЕПІФІЗАРНИЙ ОСТЕОМІЄЛІТ**

**В. А. Дігтяр, Д. М. Лук'яненко, М. О. Камінська,  
О. Г. Садовенко**

**Дніпропетровська медична академія МОЗ України,  
м. Дніпро**

**Вступ.** Хірурги і ортопеди, проводячи лікувальні та реабілітаційні заходи хворим на МЕО не надають уваги соціально-психологічній реабілітації.

**Мета дослідження** полягає у визначенні обсягу методів реабілітації цієї групи хворих.

**Матеріали та методи.** Дослідження проводилось методом анкетування за розробленою анкету.

**Результати.** На головне питання анкети — як захворювання вплинуло на реалізацію життєвих планів, 8 (15,1%) респондентів відповіли, що остеомієліт перекреслив усі життєві плани. Такий висновок частіше робили пацієнти чоловічої статі — 18,2% проти 10% жіночої ( $p > 0,05$ ). Обсяг реабілітації ми доповнили питаннями абілітації — с истемою лікувальних за-