

ПОРІВНЯЛЬНА ОЦІНКА ЗАЛЕЖНОСТІ ФАРМАКОЛОГІЧНОЇ ДІЇ ВІД ХІМІЧНОЇ БУДОВИ ПОХІДНИХ 1,2,4-ТРИАЗОЛУ

Ключові слова: гепатопротекторна активність, показники ліпідного обміну, експериментальний гепатит, похідні 1,2,4-триазолу

Печінка являє собою найважливішу залозу, що забезпечує сталість внутрішнього середовища організму людини. Це унікальний і складно функціонуючий орган, що є головним у білковому, вуглеводному, жировому обміні та відіграє важливу роль у метаболізмі лікарських препаратів [3, 4].

За даними Міністерства охорони здоров'я України, захворюваність на гепатит С у країні досягла 3 % населення, що становить близько 1,17 млн осіб, кількість хворих на гепатит В перевищує 1 млн.

Враховуючи вищезазначене [2], доцільно вивчення біохімічних показників крові під впливом похідних 1,2,4-триазолу.

Матеріали та методи дослідження

Досліди виконано на статевозрілих нелінійних білих щурах обох статей масою тіла 160–350 г у кількості – 91. Щури отримано з розплідника ДУ «Інститут фармакології і токсикології НАМН України». Тварин утримували на стандартному раціоні харчування, за природного світлового режиму «день–ніч».

Дослідження проводили з урахуванням «Правил доклінічної оцінки безпеки фармакологічних засобів» (GLP). Виведення тварин з експерименту здійснювали відповідно до «Методичних рекомендацій щодо виведення тварин з експерименту».

Як об'єкт досліджень взято 9 нових органічних сполук в ряду заміщених 1,2,4-триазолу (табл. 1). Дані речовини синтезовано в лабораторії органічного синтезу кафедри токсикологічної та неорганічної хімії Запорізького державного медичного університету. Синтез заміщених 1,2,4-триазолу проводили під керівництвом д-ра фарм. наук, проф. О. І. Панасенка та д-ра фарм. наук, проф. Є. Г. Книша.

Скринінгу піддавали похідні 1,2,4-триазолу з різних хімічних груп, зокрема солі 3-тіооцтових кислот 4-R-5-R1-4H-1,2,4-триазол-3-тіону, які здатні впливати на одну або одночасно кілька ланок патогенезу експериментального стану, що вивчають.

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

Сполуки вводили в дозі 1/10 LD₅₀, яку визначали перед виконанням дослідів. Вивчення загальної дії та гострої токсичності виконували за експрес-методом В. Б. Прозоровського.

Таблиця 1

Структурні формули досліджуваних похідних 1,2,4-триазолу

Сполука	Формула
2.1	
2.2	
2.3	
2.4	
2.5	
2.6	
2.7	
2.8	
2.9	

Експериментальною моделлю гепатиту була загальноприйнята, описана в методичних рекомендаціях за редакцією академіка АМН України О. В. Стефанова [1].

Для відтворення гострого токсичного ураження печінки використовували 50 % олійний розчин тетрахлорметану в дозі 1 мл/100 г маси тіла щура, який вводили внутрішньошлунково. З раціону були виключені продукти, які мали у своєму складі жири. При цьому досліджувані сполуки вводили за 1 год до та через 2 год після введення тетрахлорметану. Вивчення біохімічних та функціональних показників печінки здійснювали через 24 год після останнього введення тетрахлорметану.

Як біоматеріал для проведення комплексних досліджень у рамках виконання поставлених у цій роботі завдань використовували сироватку крові [5].

Ефективність випробовуваних сполук за умов моделювання гострого гепатиту визначали за показниками, які характеризують гепатопротекторну активність [6]: аланінамінотрансфераза (АлАТ), аспартатамінотрансфераза (АсАТ), γ -глутаматтрансфераза (γ -ГТ), лужна фосфатаза (ЛФ) [1]; стан ліпідного обміну – загальний холестерин (ЗХС), тригліцериди (ТГ), β -ліпопротеїди (β -ЛП), холестеринліпопротеїди високої щільності (ХЛПВЩ), холестеринліпопротеїди низької щільності (ХЛПНЩ) [1].

Результати дослідження та їх обговорення

Результати досліджень свідчать (табл. 2), що введення 50 % олійного розчину тетрахлорметану у дозі 1 мл/100 г маси тіла щура внутрішньошлунково призводить до гострого ураження печінки. Це видно з підвищення активності АсАТ та АлАТ (на 97,08 % та 94,61 % відповідно), що свідчить про гостроту патологічного процесу та пошкодження гепатоцитів. Також в експерименті виявлено незначне підвищення активності лужної фосфатази на 9,77 % у контрольній групі та суттєве підвищення активності γ -ГТ на 81,29 %, що свідчить про наявність холестазу, пошкодження гепатоцитів та атрофічні зміни в печінці.

Т а б л и ц я 2

Вплив похідних 1,2,4-триазолу на активність АсАТ та АлАТ при експериментальному гепатиті

№	Сполука	АсАТ, ммоль/ год · л	$\Delta\%$	<i>P</i>	АлАТ, ммоль/ год · л	$\Delta\%$	<i>P</i>
1	2.1	3712,2 $\pm 86,71$	-14,88	$\leq 0,05$	1996,20 $\pm 69,572$	15,56	$\geq 0,05$
2	2.2	2300,29 $\pm 314,309$	-47,25	$\leq 0,05$	980,80 $\pm 244,957$	-43,23	$\leq 0,05$
3	2.3	2069,29 $\pm 261,518$	-52,55	$\leq 0,05$	753,50 $\pm 207,203$	-56,39	$\leq 0,05$
4	2.4	3279,00 $\pm 339,519$	-24,81	$\leq 0,05$	657,73 $\pm 27,39$	-61,93	$\leq 0,05$
5	2.5	2488,6 $\pm 272,103$	-42,95	$\leq 0,05$	2538,2 $\pm 138,124$	46,9	$\leq 0,05$
6	2.6	3193,67 $\pm 182,431$	-26,63	$\leq 0,05$	569,35 $\pm 57,538$	-67,05	$\leq 0,05$
7	2.7	32,50,25 $\pm 159,04$	-25,47	$\leq 0,05$	594,63 $\pm 100,165$	-65,58	$\leq 0,05$
8	2.8	2902,43 $\pm 155,192$	-33,45	$\leq 0,05$	373,10 $\pm 37,470$	-78,40	$\leq 0,05$
9	2.9	3494,60 $\pm 135,947$	-19,87	$\leq 0,05$	3657 $\pm 155,763$	111,68	$\leq 0,05$
10	Контроль	4361,00 $\pm 229,591$	97,08	$\leq 0,05$	1727,80 $\pm 127,056$	94,61	$\leq 0,05$
11	Ессенціале	2231,601 $\pm 242,698$	-48,83	$\leq 0,05$	649,90 $\pm 69,869$	-62,39	$\leq 0,05$
12	Сілібор	2950,20 $\pm 299,302$	-32,35	$\leq 0,05$	1122,60 $\pm 110,197$	-35,03	$\leq 0,05$

У результаті проведеного дослідження виявлено, що сполуки в різній мірі інгібували активність АсАТ та АлАТ. Так, найбільш виражено знижували активність АлАТ сполуки 2.8 та 2.6 (на 78,40 % та 67,06 % відповідно). Також значно знижувався цей показник при введенні сполук 2.7 та 2.4 (на 65,58 % та 61,93 % відповідно).

Водночас найбільш суттєво інгібували активність АсАТ сполуки 2.2 та 2.5 (на 47,25 % та 42,95 % відповідно). Слід зазначити, що сполука 2.3 значно знижувала активність як АсАТ, так і АлАТ (на 52,55 % та 56,39 % відповідно).

Встановлено, що всі сполуки знижували активність γ -ГТ (табл. 3). Проте сполука 2.9 підвищувала її активність на 83,60 %, що може свідчити про ймовірність гепатотоксичної дії даної речовини. Слід виділити сполуку 2.4, яка найкраще знижувала активність як γ -ГТ(69,29 %), так і ЛФ (49,73 %).

Т а б л и ц я 3

Вплив похідних 1,2,4-триазолу на активність γ -ГТ та ЛФ при експериментальному гепатиті

№	Сполука	γ -ГТ, ммоль/ год · л	$\Delta\%$	<i>p</i>	ЛФ, ммоль/ год · л	$\Delta\%$	<i>p</i>
1	2.1	6,2±0,861	-61,20	≤0,05	253,20±20,82	-2,84	≥0,05
2	2.2	5,71±0,655	-64,24	≤0,05	278,71±40,15	6,95	≥0,05
3	2.3	6,69±7,474	-58,12	≤0,05	294,00±49,95	12,82	≥0,05
4	2.4	5,87±0,494	-69,29	≤0,05	131,00±21,68	-49,73	≤0,05
5	2.5	6,86±0,500	-57,07	≤0,05	250,4±13,102	-3,91	≥0,05
6	2.6	11,50±0,835	-26,16	≤0,05	256,17±9,293	-1,70	≥0,05
7	2.7	5,95±0,95	-62,77	≤0,05	328,75±21,18	26,15	≥0,05
8	2.8	6,89±1,141	-56,87	≤0,05	324,71±33,20	24,60	≥0,05
9	2.9	29,34±1,03	83,60	≤0,05	235,80±18,45	-9,52	≥0,05
10	Контроль	15,98±1,244	81,49	≥0,05	260,6±18,061	9,77	≥0,05
11	Ессенціале	10,34±1,964	-35,29	≤0,05	338,00±12,16	29,7	≤0,05
12	Сілібор	3,66±0,684	-77,10	≤0,05	375,40±7,249	44,05	≤0,05

Дані ліпідного складу сироватки крові тварин свідчать (табл. 4), що найкраще знижувала рівень загального холестерину та тригліцеридів сполука 2.4 (на 29,96 % та 49,31 % відповідно). При цьому рівень β -ЛП значно знижувала сполука 2.1 (48,31 %). Також рівень ХЛПНЩ найкраще знижували сполуки 2.1 (на 29,78 %) та 2.3 (на 32,98 %). Рівень ХЛПВЩ краще за всіх підвищувала сполука 2.1 (на 34,29 %).

Т а б л и ц я 4

Вплив похідних 1,2,4-триазолу на рівень ЗХС, ТГ, β -ЛП, ХЛПВЩ, ХЛПНЩ при експериментальному гепатиті

№	Сполука	ЗХС, моль/л	ТГ, моль/л	β -ЛП, моль/л	ХЛПВЩ, моль/л	ХЛПНЩ, моль/л
1	2.1	1,54±0,153	0,92±0,148	9,2±0,428	0,94±0,076	0,50±0,058
	$\Delta\%$	-18,09%	-23,33%	-48,31%	34,29%	-29,78%
	<i>P</i>	≥0,05	≥0,05	≤0,05	≥0,05	≤0,05
2	2.2	2,12±0,098	0,93±0,102	30,29±2,337	0,57±0,068	1,17±0,119
	$\Delta\%$	12,84%	-22,62%	70,14%	-18,37%	63,72%
	<i>P</i>	≥0,05	≥0,05	≤0,05	≥0,05	≤0,05
3	2.3	1,43±0,087	0,97±0,102	17,29±1,491	0,50±0,062	0,48±0,087
	$\Delta\%$	-24,01%	13,05%	-2,89%	-28,57%	-32,98%
	<i>P</i>	≤0,05	≥0,05	≥0,05	≥0,05	≤0,05
4	2.4	1,32±0,135	0,61±0,037	15,67±1,333	0,72±0,119	0,44±0,075
	$\Delta\%$	-29,96%	-49,31%	-11,99	2,38%	37,73%
	<i>P</i>	≤0,05	≤0,05	≥0,05	≥0,05	≤0,05

№	Сполука	ЗХС, моль/л	ТГ, моль/л	β -ЛП, моль/л	ХЛПВЩ, моль/л	ХЛПНЩ, моль/л
5	2.5	2,32±0,205	1,30±0,198	20,20±2,045	0,74±0,118	0,82±0,107
	$\Delta\%$	23,40%	8,33%	13,48%	5,71%	15,17%
	<i>P</i>	≥0,05	≥0,05	≥0,05	≥0,05	≥0,05
6	2.6	4,78±0,562	1,27±0,102	31,17±2,167	0,80±0,058	3,25±0,475
	$\Delta\%$	154,43%	5,56%	75,09%	14,29%	355,76%
	<i>P</i>	≤0,05	≥0,05	≤0,05	≥0,05	≤0,05
7	2.7	2,28±0,132	0,98±0,100	30,80±3,367	0,60±0,063	1,39±0,223
	$\Delta\%$	21,01%	-18,75%	73,03%	-14,29%	35,51%
	<i>P</i>	≥0,05	≥0,05	≤0,05	≤0,05	≤0,05
8	2.8	2,04±0,141	0,66±0,113	26,57±1,571	0,60±0,069	1,06±0,103
	$\Delta\%$	8,66%	-45,24	49,28%	-14,29%	49,28%
	<i>P</i>	≥0,05	≤0,05	≤0,05	≤0,05	≤0,05
9	2.9	4,94±0,260	3,82±0,269	39,20±3,707	0,48±0,049	0,98±0,086
	$\Delta\%$	162,77%	218,33%	120,22%	-31,43%	37,64%
	<i>P</i>	≤0,05	≤0,05	≤0,05	≥0,05	≤0,05
10	Контроль	1,88±0,151	1,20±0,181	17,80±3,2924	0,7±0,132	0,71±0,043
	$\Delta\%$	20,21%	66,07%	52,65%	-42,86%	50,44
11	Есенціальє	1,97±0,220	1,18±0,170	16,9±2,002	0,92±0,224	0,46±0,094
	$\Delta\%$	-20,4%	-1,39%	-5,06%	31,43	-34,99
	<i>P</i>	≥0,05	≥0,05	≥0,05	≥0,05	≥0,05
12	Сілібор	2,04±0,206	0,94±0,121	21,4±2,713	0,66±0,051	0,86±0,022
	$\Delta\%$	8,51	-21,67	20,22	-5,71	21,07
	<i>P</i>	≥0,05	≥0,05	≥0,05	≥0,05	≤0,05

Після аналізу та оброблення отриманих результатів було встановлено залежність «структура–фармакоєфект» похідних 1,2,4-триазолу. Так, введення за положенням 4 гетероциклу фурану спричинювало більш виражене зниження активності АЛАТ та АсАТ. Також слід відмітити, що введення бромбензоїлу за положенням 2 призводило до кращого інгібування активності γ -ГТ та ЛФ. Введення за положенням 4 фенольного радикалу поліпшувало гіпохолістеринемічну, гіпотригліцеридемічну та гіпо- β -ліпопротеїдемічну активність. Введення за положенням 4 метильного радикалу призводило до більш вираженої гіпо- β -ліпопротеїдемічної активності. Дуже важливим виявився той факт, що введення за положенням 5 фенольного радикалу зумовило виражену гепатотоксичну дію сполуки.

Таким чином, під час проведеного дослідження було встановлено, що всі досліджувані речовини неоднозначно виявляли гепатопротекторну активність та впливали на показники ліпідного обміну. Проведено порівняльний аналіз залежності фармакологічної дії від хімічної будови похідних 1,2,4-триазолу в експерименті. Виявлено, що найкраще інгібували активність АсАТ (на 52,55 %) та активність АЛАТ (на 78,40 %) відповідно сполуки 2.3 та 2.8. При цьому сполука 2.4 найкраще знижувала активність γ -ГТ та ЛФ (на 69,29 % та 49,73 % відповідно). Водночас значно впливали на показники ліпідного обміну сполуки 2.1 та 2.4.

ВИСНОВКИ

1. Досліджувані сполуки різною мірою виявляли гепатопротекторну активність та впливали на показники ліпідного обміну тварин.

2. Проведено порівняльний аналіз залежності фармакологічної дії від хімічної будови похідних 1,2,4-триазолу при експериментальному гепатиті.

3. Найкраще знижувала активність АЛАТ сполука 2.8 (*N*²-(4-гідроксібензилідин)-2-(3-(2-метилфуран-3-іл)-1*H*-1,2,4-триазол-5-ілтіо)асетогідразид) – на 78,40 %.

4. Активність АсАТ помітно знижували сполуки 2.2 (амонію 2-(5-(піридин-2-іл)-4*H*-1,2,4-триазол-3-ілтіо)ацетат), 2.3 (піперидин 2-(5-(фуран-2-іл)-4-феніл-4*H*-1,2,4-

триазол-3-ілтію) ацетат) та 2.5 (4-(5-меркапто-1H-1,2,4-триазол-3-іл)хінолін-2-ол)

5. Сполука 2.4 (1-(2-бромбензоіл)-4-(фуран-2-іл-метиламіно)-4H-1,2,4-тріазол-1 хлорид) найбільше знижувала активність як γ -ГТ(69,29 %), так і ЛФ (49,73 %).

6. Найзначнішу гіпохолестеринемічну та гіпотригліцеридемічну дію виявляла сполука 2.4.

7. Сполука 2.1 (2-гідроксіетанаміна 2-(4-метил-4H-1,2,4-триазол-3-ілтію)ацетат) найбільш виражено впливала на рівень ліпопротеїдів низької та високої щільності.

1. Доклінічні дослідження лікарських засобів: Метод. рекомендації / За ред. членкор. АМН України О. В. Стефанова. - К.: Авіцена, 2001. – 528 с.

2. Морозов С. Ю. Гепатопротекторы в практике врача-клинициста // Русский мед. журн. – 2009. – Т. 11, № 1. - С. 25.

3. Никитин И. Г. Гепатопротекторы: мифы и реальные возможности // Фарматека. – 2007. – № 13 (147) – С. 14–18.

4. Павлов Ч. С., Глушков Д. В., Ивашкин В. Т. Современные возможности эластометрии, фибро- и акти-теста в диагностике фиброза печени // Росс. журн. гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии. – 2008. – № 4. – С. 43–52.

5. Полунина Т. Е., Маев И. В., Полунина Е. В. Гепатология для практического врача / Под ред. Маева И. В. – М.: Авторская Академия, 2009. – 350 с.

6. Рыжкина А. В., Ситников И. Г. и др. Патогенетическое обоснование применения эффективных гепатопротективных средств при экспериментальной токсической гепатопатии. – Ярославская гос. мед. академия, 2004. – 2 с.

Надійшла до редакції 02. 12. 2011.

И. М. Белай, Е. О. Михайлюк, А. Г. Каплаушенко, В. В. Парченко, А. С. Гоцуля, Т. С. Гоцуля, А. И. Панасенко, Е. Г. Кныш

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА ЗАВИСИМОСТИ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОГО ДЕЙСТВИЯ ОТ ХИМИЧЕСКОГО СТРОЕНИЯ ПРОИЗВОДНЫХ 1,2,4-ТРИАЗОЛА

Ключевые слова: гепатопротекторная активность, показатели липидного обмена, экспериментальный гепатит, производные 1,2,4-триазола

РЕФЕРАТ

В работе представлены показатели фармакологического действия производных 1,2,4-триазола при экспериментальном гепатите. Показана зависимость фармакологического действия производных 1,2,4-триазола от их химического строения.

I. M. Bilay, E. O. Mihaylyuk, A. G. Kapashenko, V. V. Parchenko, A. S. Gotsulya, T. S. Gotsulya, O. I. Panasenko, E. G. Knish

COMPARATIVE EVALUATION OF PHARMACOLOGICAL EFFECTS DEPENDING ON THE CHEMICAL STRUCTURE OF DERIVATIVES OF 1,2,4-TRIAZOLE

Key words: hepatoprotective activity, lipid metabolism, experimental hepatitis, derivatives of 1,2,4-triazole

SUMMARY

The work presents performance pharmacological effect of derivatives of 1,2,4-triazole in experimental hepatitis. The presented dependence pharmacological effect of the chemical structure of derivatives of 1,2,4-triazole.