

УДК 615.31:547.792]:[616.36-002-02:615.212.065]].015.03

І. М. Білай, Є. О. Михайлюк, В. В. Парченко, О. І. Панасенко, Є. Г. Книш

Запорізький державний медичний університет

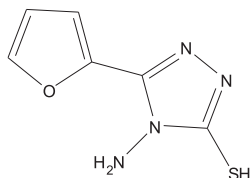
ФАРМАКОЛОГІЧНІ ДОСЛІДЖЕННЯ 4-АМІНО-5-(ФУРАН-2-ІЛ)-4Н-1,2,4-ТРИАЗОЛ-3-ТІОЛУ ПРИ ПАРАЦЕТАМОВОМУ ГЕПАТИТІ

Наслідки медикаментозних гепатитів з кожним роком стають більш важкими та гострими. Через розповсюдженість самолікування та безконтрольного застосування парацетамолу в Україні була обрана модель медикаментозного гепатиту з використанням парацетамолу. Метою даної роботи стало дослідження гепатопротекторної дії 4-аміно-5-(фуран-2-іл)-4Н-1,2,4-триазол-3-тіолу при парацетамоловому гепатиті у щурів. Отримані дані показали ефективність 4-аміно-5-(фуран-2-іл)-4Н-1,2,4-триазол-3-тіолу у порівнянні з референтним лікарським засобом тіотриазоліном.

Ключові слова: гепатопротекторна активність; парацетамоловий гепатит; похідні 1,2,4-триазолу

ВСТУП

За останні 10 років розповсюдженість лікарських уражень печінки різко зросла і на теперішній час зберігається стійка тенденція до їх зростання [7, 8]. У США, Англії та Німеччині збільшується кількість хворих з гострою печінковою недостатністю лікарського походження, насамперед за рахунок застосування парацетамолу (ацетамінофену) з суїцидальними випадками [9, 10]. В окремих дослідженнях (A. Capbeu і співавт., 2008) ці форми за частотою стали перевищувати гостру печінкову недостатність вірусного походження. Наслідки медикаментозних гепатитів з кожним роком стають важчими та більш гострими [4]. У нашій країні широко розповсюджене самолікування та безконтрольний прийом парацетамолу у складі жарознижувальних лікарських форм [3]. З вищенаведених фактів видно, що патології печінки, пов'язані з прийомом парацетамолу, розповсюджені по всьому світу. На підставі проведеного первинного фармакологічного скринінгу було відібрано сполуку 2.8, що являє собою 4-аміно-5-(фуран-2-іл)-4Н-1,2,4-триазол-3-тіол.



Метою нашої роботи було вивчення фармакологічної дії 4-аміно-5-(фуран-2-іл)-4Н-1,2,4-триазол-3-тіолу (сполука 2.8) при парацетамоловому гепатиті.

© Колектив авторів, 2014

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Експериментальні дослідження проведені на 35 дорослих білих щурах обох статей масою 180-245 г. Гепатит моделювався внутрішньошлунковим введенням парацетамолу у дозі 1250 мг/кг 1 раз на добу у вигляді суспензії в 2 % розчині крохмального гелю протягом 2 діб. Досліджувані речовини та препарати порівняння вводили за 1 годину до та через 2 години після введення парацетамолу. Забір крові та тканин печінки проводили через 20 годин після останнього введення парацетамолу. В якості референс-препарату використовували тіотриазолін внутрішньошлунково у дозах 50 мг/кг; 4-аміно-5-(фуран-2-іл)-4Н-1,2,4-триазол-3-тіол вводили в дозі 146,0 мг/кг, що відповідає 1/10 від LD₅₀ [1].

В якості біоматеріалу використовували сироватку крові та гомогенат печінки. Для виготовлення гомогенату печінки навіску печінки розтирали на водяній бані у буферному розчині трис-НСІ та центрифугували [2].

Ефективність лікування оцінювали за показниками антицитолітичної (активність аспартатаміно-трансферази (АсАт), аланінаміно-трансферази (АлАт), гамма-глутаміл-транспептидази (ГГТ) та лужної фосфатази (ЛФ)) дії [6]. Стан прооксидантно-антиоксидантної рівноваги оцінювали за вмістом продуктів перекисного окиснення ліпідів (ПОЛ) та антиоксидантної системи (АОС). Серед проміжних продуктів ПОЛ досліджували концентрацію первинних – дієнових та трієнових кон'югатів (ДК та ТК) та кінцевих продуктів ПОЛ, які реагують з 2-тіобарбітуровою кислотою (ТБК-АП). При вивченні стану основних компонентів антиоксидантної системи організму визначали рівень її неферментативного компоненту – α-токоферолу (α-ТФ) [5].

Таблиця 1

ПОКАЗНИКИ АНТИЦИТОЛІТИЧНОЇ ДІЇ 4-АМІНО-5-(ФУРАН-2-ІЛ)-4Н-1,2,4-ТРИАЗОЛ-3-ТІОЛУ ПРИ ПАРАЦЕТАМОВОМУ ГЕПАТИТІ У СИРОВАТЦІ КРОВІ

Група	АсАт, ммоль/год·л	АлАт, ммоль/год·л	ГГТ, мкмоль/год·л	ЛФ, ммоль/год·л
Інтактні тварини	1,74±0,07*	1,56±0,06*	2,96±0,30*	11,63±0,99*
Контрольна патологія	4,99±0,49	5,46±0,68	5,06±0,56	22,67±1,13
Тіотриазолін	3,52±0,26*	3,42±0,40*	4,47±0,28	16,47±2,12*
Δ %	-29,54 %	-37,35 %	-11,73 %	-27,35 %
Сполука 2.8	3,40±0,23*	2,81±0,14*	1,76±0,13*	10,76±0,47*
Δ %	-31,78 %	-60,00 %	-65,27 %	-52,54 %

Примітка: позначкою «*» – позначається достовірність $p \leq 0,05$ по відношенню до контрольної патології; позначкою «Δ» – відсоток по відношенню до контролю.

Таблиця 2

ПОКАЗНИКИ ПОЛ ТА АОС ПРИ ЗАСТОСУВАННІ 4-АМІНО-5-(ФУРАН-2-ІЛ)-4Н-1,2,4-ТРИАЗОЛ-3-ТІОЛУ ПРИ ПАРАЦЕТАМОВОМУ ГЕПАТИТІ У ТКАНИНІ ПЕЧІНКИ ЩУРІВ

Група	ТБК-АП, мкмоль/г	ДК, ммоль/г	ТК, ммоль/г	α-ТФ, ммоль/г
Інтактні тварини	51,69±0,63*	0,38±0,02*	0,060±0,007*	1,78±0,14*
Контрольна патологія	76,44±5,24	1,61±0,06	0,280±0,051	1,06±0,14
Тіотриазолін	53,79±1,20	1,31±0,04*	0,130±0,018	2,65±0,53*
Δ %	-29,64 %	-18,60 %	-46,96 %	149,97 %
Сполука 2.8	55,62±2,24*	0,88±0,13*	0,090±0,007*	1,72±0,14*
Δ %	-27,24 %	-45,49 %	-62,12 %	62,30 %

Примітка: позначкою «*» – позначається достовірність $p \leq 0,05$ по відношенню до контрольної патології; позначкою «Δ» – відсоток по відношенню до контролю.

Статистична обробка результатів проводилася за допомогою програми Statistica 7.0. Достовірності відмінностей групових середніх оцінювалися на основі однофакторного дисперсійного аналізу. Відмінності між групами вважали статистично значимими при $P < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

В експерименті відзначалося значне підвищення активності АсАт, АлАт та ГГТ у сироватці крові у контрольній патології по відношенню до інтактної групи (табл. 1). Зростання активності ЛФ у сироватці крові свідчить про наявність холестазу та супроводжується атрофічними змінами в печінці.

Застосування 4-аміно-5-(фуран-2-іл)-4Н-1,2,4-триазол-3-тіолу призводить до значного зниження активності АсАт, АлАт, ГГТ та ЛФ (на 31,78 %, 60,00 %, 65,27 % та 52,54 % відповідно), що перевищує за дією референтний препарат тіотриазолін.

При моделюванні парацетамового гепатиту встановлено суттєве підвищення рівня показників процесів ПОЛ та АОС – ТБК-АП, ДК та ТК у тканині печінки щурів контрольної патології у порівнянні з інтактними тваринами (табл. 2).

При введенні досліджуваної сполуки встановлено, що рівень проміжних продуктів ПОЛ – ДК і ТК знижувався (на 45,49 % та на 62,12 % відповідно), що перевищувало показники референтного препарату тіотриазоліну. При цьому рівень кінцевого про-

дукту ТБК-АП знижувався при введенні 4-аміно-5-(фуран-2-іл)-4Н-1,2,4-триазол-3-тіолу та тіотриазоліну (на 27,24 % та 29,64 % відповідно).

В той же час при введенні препаратів встановлено факт збереження запасів ендogenous антиоксиданта α – ТФ. Високий рівень α – ТФ спостерігався при застосуванні 4-аміно-5-(фуран-2-іл)-4Н-1,2,4-триазол-3-тіолу і становив 62,30 % у порівнянні з контролем.

Таким чином, одержані дані обґрунтовують ефективність застосування 4-аміно-5-(фуран-2-іл)-4Н-1,2,4-триазол-3-тіолу при експериментальному парацетамовому гепатиті.

ВИСНОВКИ

4-Аміно-5-(фуран-2-іл)-4Н-1,2,4-триазол-3-тіол показав кращі показники гепатопротекторної та антиоксидантної дії у порівнянні з референтним лікарським засобом тіотриазоліном. Так, відзначалося істотне зниження активності АсАТ, АлАТ, ГГТ і ЛФ у сироватці крові. Також досліджувана сполука виразно знижувала рівень кінцевого продукту – ТБК-АП і проміжних продуктів ПОЛ – ДК та ТК у тканині печінки щурів.

ПЕРЕЛІК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ ІНФОРМАЦІЇ

1. Доклінічні дослідження лікарських засобів: [метод. рекомендації] / За ред. чл.-кор. НАМН України О. В. Стефанова. – К. : Авіценна, 2001. – 528 с.

2. Кузьменко Д. И. Биоэнергетика клетки. Химия патологических процессов: [учеб. пособие] / [Д. И. Кузьменко, Т. В. Жаворонок, И. П. Мамонтова и др.] / Под ред. В. Ю. Сереброва и Г. А. Сухановой. – Томск: Сибирский гос. мед. университет, 2008. – 180 с.
3. Морозов С. Ю. Гепатопротекторы в практике врача-клинициста / С. Ю. Морозов // Рус. мед. журн. – 2009. – Т. 11, № 1. – С. 25.
4. Полунина Т. Е. Гепатология для практического врача / Т. Е. Полунина, И. В. Маев, Е. В. Полунина / Под ред. И. В. Маева. – М.: Авторская Академия, 2009. – 350 с.
5. Рыжжина А. Патогенетическое обоснование применения эффективных гепатопротективных средств при экспериментальной токсической гепатопатии / А. В. Рыжжина, И. Г. Ситников. – Ярославская гос. мед. академия, 2004. – 2 с.
6. Ткач С. М. Эффективность и безопасность гепатопротекторов с точки зрения доказательной медицины / С. М. Ткач // Здоровье Украины. – 2009. – № 6. – С. 7-10.
7. Andrade R. Drug-induced liver injuries analysis of 461 residences submitted to the Spanish registry a 10-years period / R. Andrade, M. Lucena, M. C. Fernandes et al. // Gastroenterol. – 2005. – Vol. 129. – P. 512-521.
8. Donnelly K. L. Sources of fatty acids stored in liver and secreted via lipoproteins in patients with non-alcoholic fatty liver disease / K. L. Donnelly, C. I. Smith, S. J. Schwarzenberg et al. // J. Clin. Invest. – 2005. – 115(5). – 1343-1351.
9. Jepsen P. A registrybased studio of the incident of liver disease in Denmark, 1996-2001 / P. Jepsen, H. Vastrup, H. Sorensen et al. // J. Hepatol. – 2006. – Vol. 44 (Suppl. 2). – P. 254.
10. Kaplowitz N. Drug induced hepatitis. Chronic hepatitis: metabolic, cholestatic, viral and autoimmune / Eds. M. Diel, N. Hayashi, M. P. Manns, T. Samerbruth. – 2004.

УДК 615.31:547.792]:[616.36-002-02:615.212.065]].015.03**І. М. Белай, Е. О. Михайлюк, В. В. Парченко, А. І. Панасенко, Е. Г. Кныш****ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ 4-АМИНО-5-(ФУРАН-2-ИЛ)-4Н-1,2,4-ТРИАЗОЛ-3-ТИОЛА ПРИ ПАРАЦЕТАМОЛОВОМ ГЕПАТИТЕ**

Последствия медикаментозных гепатитов с каждым годом становятся более тяжелыми и острыми. Из-за распространения самолечения и бесконтрольного применения парацетамола в Украине была выбрана модель медикаментозного гепатита с использованием парацетамола. Целью данной работы было исследование гепатопротекторного действия 4-амино-5-(фуран-2-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-тиола при парацетамоловом гепатите. Полученные данные показали эффективность данного вещества по сравнению с референтным лекарственным средством тиотриазолином.

Ключевые слова: гепатопротекторная активность; парацетамоловый гепатит; производные триазола

UDC 615.31:547.792]:[616.36-002-02:615.212.065]].015.03**I. M. Belay, E. O. Mikhaylyuk, V. V. Parchenko, O. I. Panasenko, E. G. Knysh****PHARMACOLOGICAL RESEARCH OF 4-AMINO-5-(FURAN-2-YL)-4H-1,2,4-TRIAZOLE-3-THIOL BY PARACETAMOL'S HEPATITIS**

The consequences of drug-induced hepatitis are getting heavier and more acute. We have chose a model of drug-induced hepatitis with paracetamol because of the proliferation of uncontrolled use of him. The aim of this work was research of hepatoprotective activity of 4-amino-5-(furan-2-yl)-4H-1,2,4-triazole-3-thiol by paracetamol hepatitis. The data obtained showed the effectiveness of the substance compared to the reference drug thiotriazolol.

Key words: hepatoprotective activity; paracetamol's hepatitis; triazole derivatives

Адреса для листування:
69035, м. Запоріжжя, пр. Маяковського, 26.
E-mail: eomihayluk@mail.ru.
Запорізький державний медичний університет

Надійшла до редакції 20.05.2014 р.