

## ДОСЛІДЖЕННЯ ГЕПАТОПРОТЕКТОРНОЇ АКТИВНОСТІ ПОХІДНИХ 1,2,4-ТРІАЗОЛУ

**Ключові слова:** гепатопротекторна активність, експериментальний гепатит, похідні 1,2,4-тріазолу

Захворювання печінки займають одне з провідних місць за летальністю серед населення. До найважчих з них відносяться гепатити різної етіології та алкогольне ураження печінки, внаслідок яких часто розвивається цироз печінки. Останнім часом набули поширення гепатити і цирози печінки змішаної етіології [2].

Проблема лікування гепатитів полягає в пошуках ефективних препаратів, які впливають на патогенетичні механізми розвитку патологічного процесу й відновлення функції печінки та зокрема зниження рівня аспартатамінотрансферази (АсАТ), аланінамінотрансферази (АлАТ),  $\gamma$ -глутаматтрансферази ( $\gamma$ -ГТ) та лужної фосфатази (ЛФ)[3].

Велику зацікавленість у цьому плані становлять гетероциклічні системи, зокрема похідні 1,2,4-тріазолу. Сьогодні в медичній практиці уже застосовується препарат похідний 1,2,4-тріазолу з гепатопротекторною активністю (тіотріазолін).

### Матеріали та методи дослідження

Досліди виконані на 91 статевозрілих білих нелінійних щурах обох статей масою тіла 160–350 г. Щури отримані з розплідника Інституту фармакології і токсикології АМН України. Тварини утримувалися на стандартному раціоні харчування та природному світловому режимі «день–ніч».

Дослідження проводили з урахуванням «Правил доклінічної оцінки безпеки фармакологічних засобів (GLP)». Забій тварин виконували відповідно до «Методичних рекомендацій по виведенню тварин з експерименту».

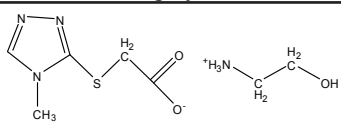
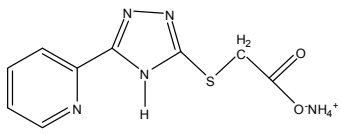
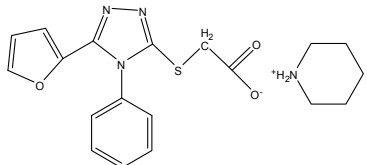
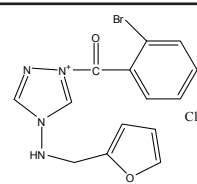
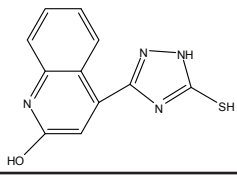
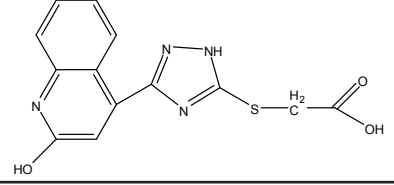
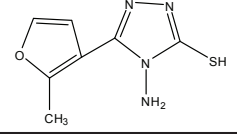
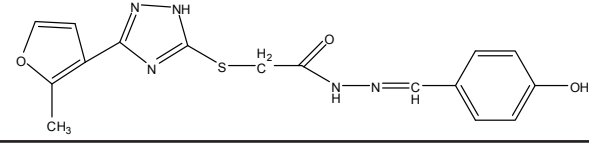
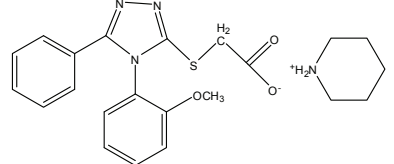
В якості об'єкта досліджень були взяті 9 нових органічних сполук в ряду заміщених 1,2,4-тріазолу (табл. 1). Дані речовини синтезовані в лабораторії органічного синтезу кафедри токсикологічної та неорганічної хімії Запорізького державного медичного університету. Синтез заміщених 1,2,4-тріазолу проводили під керівництвом д-ра фармац. наук, проф. О.І.Панасенка та д-ра фармац. наук, проф. Є.Г. Книша.

Сполуки вводили в дозі 1/10 від  $LD_{50}$ , яку визначали попередньо перед виконанням дослідів. Вивчення загальної дії та гострої токсичності виконували за експрес-методом В.Б.Прозоровського.

Експериментальною моделлю гепатиту була загальноприйнята модель, описана в методичних розробках за редакцією академіка АМН України О.В.Стефанова. Для відтворення гострого токсичного ураження печінки використовували 50 % олійний розчин тетрахлорметану у дозі 1 мл/100 г маси тіла щура внутрішньошлунково. З раціону були виключені продукти, що мали у своєму складі жири. При цьому досліджувані речовини вводили за 1 год до та через 2 год після введення тетрахлорметану. Вивчення біохімічних та функціональних показників печінки проводили через 24 год після останнього введення тетрахлорметану.

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	

В якості біоматеріалу для проведення комплексних досліджень у рамках виконання поставлених у цій роботі завдань використовували сироватку крові.

Ефективність випробовуваних сполук за умов модельної форми гострого гепатиту

визначали за показниками АлАТ, АсАТ,  $\gamma$ -ГТ, ЛФ [1].

Результати досліджень оброблені сучасними статистичними методами аналізу на персональному комп'ютері з використанням стандартного пакета програм «Microsoft Office 2007» («Microsoft Excel») та «STATISTICA® for Windows 6.0» (StatSoft Inc., № AXXR712D833214FAN5). Розраховували середні арифметичні (M) та стандартні похибки середньої ( $\pm m$ ). Вірогідність міжгрупових відмінностей за даними експериментів встановлювали за допомогою t-критерію Стьюдента. Використовували рівень статистичної значущості відмінностей результатів досліджень –  $p < 0,05$ .

### Результати досліджень та їх обговорення

У результаті проведених досліджень було встановлено, що досліджувані сполуки, похідні 1,2,4-тріазолу, неоднозначно виявляли гепатопротекторну дію. Результати досліджень свідчать, що введення 50 % олійного розчину тетрахлорметану у дозі 1 мл/100 г маси тіла щура внутрішньошлунково призводить до гострого ураження печінки. Це впливає з показників підвищення активності АсАТ та АлАТ (97,08 % та 94,61 %), що свідчить про гостроту патологічного процесу та пошкодження гепатоцитів. Також в експерименті відзначено незначне підвищення активності лужної фосфатази на 9,77 % у контрольній групі та суттєве підвищення активності  $\gamma$ -ГТ на 81,29 %, що свідчить про наявність холестазу, пошкодження гепатоцитів та атрофічні зміни у печінці.

З результатів дослідження видно впливає, що всі сполуки знижували активність АсАТ (табл. 2). Рівень АсАТ та АлАТ значно знижує сполука 2.3 (52,55 % та 56,39 % відповідно). Також слід зазначити сполуки 2.2 та 2.5, які знижують рівень АсАТ на 47,25 % та 42,95 % відповідно. Рівень АлАТ значно знижувала сполука 2.8 на 78,40 %. Також зазначимо сполуки 2.3 та 2.4, які знижували активність АлАТ на 56,39 % та 61,93 % відповідно та сполуки 2.6, 2.7, які знижували активність АлАТ на 67,05 % та 65,58 %. Дуже важливим є той факт, що сполука 2,9 значно підвищувала активність АсАТ (111,68 %).

Т а б л и ц я 2

*Вплив на активність АсАТ та АлАТ у експерименті*

№	Сполука	АсАТ, ммоль/ ч · л	$\Delta\%$	P	АлАТ, ммоль/ ч · л	$\Delta\%$	P
1	2	3	4	5	6	7	8
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 ±299,302	-32,35	≤0,05	1122,60 ±110,197	-35,03	≤0,05
----	---------	---------------------	--------	-------	---------------------	--------	-------

З результатів дослідження встановлено (табл. 3), що всі сполуки знижували активність  $\gamma$ -ГТ, крім сполуки 2.9, яка підвищувала її активність на 83,60 %, з чого можна зробити висновок про ймовірність гепатотоксичної дії даної сполуки. Слід зазначити сполуки 2.1, 2.2, 2.3, 2.4, 2.5, 2.7, 2.8, які суттєво знижували рівень  $\gamma$ -ГТ більше ніж 56 %, що перевищують показники есенціале в експерименті. Також слід виділити сполуку 2.4, яка найліпше знижувала активність як  $\gamma$ -ГТ(69,29 %), так і ЛФ (49,73 %). А сполуки 2.1, 2.5, 2.6, 2.9 несуттєво знижували показники ЛФ. Серед досліджуваних сполук були й такі, що помірно підвищували рівень ЛФ у сироватці крові, це сполуки 2.7, 2.8 на 26,15 % та 24,60 % відповідно. Сполуки 2.2, 2.3 несуттєво підвищували рівень ЛФ на 6,95 % та 12,82 % відповідно.

#### Т а б л и ц я 3

Вплив на активність  $\gamma$ -ГТ та ЛФ в експерименті

№	Сполука	$\gamma$ -ГТ,			ЛФ,		
		ммоль/ ч · л	$\Delta\%$	p	ммоль/ ч · л	$\Delta\%$	p
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	Есенціале	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

У результаті проведених досліджень було встановлено, що досліджувані сполуки, похідні 1,2,4-тріазолу, неоднозначно виявляли показники гіполіпемічної дії. Під час роботи встановлено закономірності між хімічною будовою та гіполіпемічною дією досліджуваних речовин.

#### В и с н о в к и

У роботі наведено дані скринінгових досліджень гепатопротекторної активності похідних 1,2,4-тріазолу при експериментальному гепатиті. Встановлено, що сполука 2.4 (1-(2-бромбензоіл)-4-(фуран-2-іл-метиламіно)-4Н-1,2,4-тріазол-1 хлорид) найліпше знижувала активність як  $\gamma$ -ГТ(69,29%), так і ЛФ (49,73%), та значно знижувала активність АсАТ на 24,81 % та АлАТ на 61,93 %. Значно знижувала активність АсАТ сполука 2.3 (піперидин 2-(5-(фуран-2-іл)-4-феніл-4Н-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)ацетат) на 52,55%. Найкраще знижувала активність АлАТ сполука 2.8 (N<sup>7</sup>-(4-гідроксибензілідін)-2-(3-(2-метилфуран-3-іл)-1Н-1,2,4-тріазол-5-ілтіо)ацетогідразид) на 78,40%. Слід зазначити, що у сполуки 2.9 (піперидин 2-(4-(2-метоксифеніл)-5-феніл-4Н-1,2,4-тріазол-3-ілтіо) ацетат) було виявлено гепатотоксичну дію.

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

2. Морозов С.Ю. Гепатопротектори в практиці врача-клініциста// Русский медицинский журнал, 2009. Том 11, № 1. С. 25.

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

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

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

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

7. *Ткач С.М.* Эффективность и безопасность гепатопротекторов с точки зрения доказательной медицины // Здоровье Украины, 2009. – № 6 – С. 7–10.

8. *Donnelly KL, Smith CI, Schwarzenberg SJ et al.* Sources of fatty acids stored in liver and secreted via lipoproteins in patients with non–alcoholic fatty liver disease.// *J Clin Invest* 2005; 115(5):1343–51.

Надійшла до редакції 22.11.2011.

*И.М.Белай, Е.О.Михайлюк*

## ИССЛЕДОВАНИЯ ГЕПАТОПРТЕКТОРНОЙ АКТИВНОСТИ ПРОИЗВОДНЫХ 1,2,4-ТРИАЗОЛА

**Ключевые слова:** гепатопротекторная активность, экспериментальный гепатит, производные 1,2,4-триазола

В работе представлены данные скрининговых исследований гепатопротекторной активности производных 1,2,4-триазола при экспериментальном гепатите. Установлено, что соединение 2.4 (1-(2-бромбензоил)-4-(фуран-2-ил-метиламино)-4Н-1,2,4-триазол-1 хлорид) лучше снижало активность как  $\gamma$ -глутаматтрансферазы, так и щелочной фосфатазы и значительно снижало активность аспартатаминотрансферазы и аланинаминотрансферазы.

*I.M.Bilay, E.O.Mihayluk*

## RESEARCH GEPATOPRTECTIVE ACTIVITY OF DERIVATIVES 1,2,4-TRIAZOLE

**Key words:** hepatoprotective activity, an experimental hepatitis, 1,2,4-triazole

### S U M M A R Y

This article presented data of screening researches hepatoprotective activity of derivatives of 1,2,4-triazole in an experimental hepatitis. Established that this compound 2.4 (1-(2-brombenzoil)-4-(furan-2-yl-methylamino)-4H-1,2,4-triazole-1 chloride) lowered the  $\gamma$ -glutamatttransferase and alkalinephosphatase activity is better as other compounds and significantly reduced aspartate aminotransferase and alanine aminotransferase.