

УДК 615.917:547.792'367-047.37-092.9

Є. С. Пругло¹, Р. О. Щербина¹, Т. В. Панасенко², Є. Г. Книш¹¹ Запорізький державний медичний університет² Запорізький національний університет

ДОСЛІДЖЕННЯ ГОСТРОЇ ТОКСИЧНОСТІ 3-R-4-R₁-1,2,4-ТРИАЗОЛ-5-ТІОЛІВ В ЕКСПЕРИМЕНТІ НА ЩУРАХ

Зроблено визначення параметрів гострої токсичності нових 3-R-4-R₁-1,2,4-триазол-5-тіолів при внутрішньоочеревинному введенні на білих нелінійних щурах за методом В. Б. Прозоровського. Встановлено, що досліджувані сполуки є малотоксичними або практично нетоксичними речовинами за класифікацією К. К. Сидорова. Сполука 4-((3,5-диметоксибензиліден)аміно)-3-(морфолінометилден)-4Н-1,2,4-триазол-5-тіол (2e) виявилась найменш токсичною зі значенням середньолетальної дози 1131 ± 89 мг/кг (3,11 ± 0,24 ммоль/кг).

Ключові слова: гостра токсичність; 1,2,4-триазол-5-тіоли; білі щури

ВСТУП

Серед різноманітних властивостей хімічних речовин фармакологічна активність посідає особливе місце, оскільки завдяки її наявності органічні речовини можуть застосовуватися в якості лікарських засобів [2]. З іншого боку, наявність біологічної активності може стати причиною прояву синтетичними речовинами побічних і токсичних ефектів. На жаль, наявність значної токсичності ставить під великий сумнів доцільність майбутнього застосування перспективних молекул у медицині.

Тіопохідні 1,2,4-триазол-5-тіолів вже давно стали предметом масштабних біологічних досліджень як вітчизняних, так і закордонних фахівців [1, 3, 6]. Такий інтерес викликаний тим, що похідні даної гетероциклічної системи проявляють широкий спектр біологічної активності [2, 7, 8]. До того ж більшість речовин даного класу є малотоксичними сполуками [2, 6].

Тому стратегічно та економічно обґрунтованим є першочергове проведення дослідження саме гострої токсичності синтезованих сполук, адже отримані дані допоможуть врахувати можливі ризики при розробці нових лікарських засобів.

Метою нашої роботи було дослідження гострої токсичності 3-R-4-R₁-1,2,4-триазол-5-тіолів шляхом визначення рівня LD₅₀ при внутрішньоочеревинному введенні розчинів білим нелінійним щурам та виявлення можливих залежностей показників гострої токсичності від хімічної структури синтезованих речовин.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Об'єктом досліджень виступали нові похідні 3-R-4-R₁-1,2,4-триазол-5-тіоли (табл. 1). Дані сполуки були

синтезовані в лабораторії органічного синтезу кафедри токсикологічної та неорганічної хімії Запорізького державного медичного університету.

При вивченні гострої токсичності нами був вибраний табличний експрес-метод за В. Б. Прозоровським. В основі методу лежить пропозиція використовувати досліджувані речовини в дозах, які розміщені в логарифмічній шкалі з інтервалом 0,1. Всі можливі достовірні результати LD₅₀ та їх похибки розраховані попередньо за програмою пробіт-аналізу [4]. В експерименті застосовували 2 тварини для дослідження 1 дози сполуки, заздалегідь зваживши, помітивши та оцінивши *habitus animalis*.

Досліджувані речовини вводили внутрішньоочеревинно в дозах, наведених в логарифмічній шкалі (табл. 1).

LD₅₀ та їх середньоквадратичне відхилення при дослідженні 4-х сусідніх доз впливу по 2 спостереження на кожен дозу визначали за табл. 2.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

При дослідженні гострої токсичності похідних 1,2,4-триазолу було встановлено, що всі досліджувані сполуки відносяться до IV-го та V-го класу токсичності за класифікацією К. К. Сидорова [5]. Так, провівши аналіз даних LD₅₀ (табл. 3), ми встановили, що найменш токсичною серед досліджуваних сполук є 4-((3,5-диметоксибензиліден)аміно)-3-(морфолінометилден)-4Н-1,2,4-триазол-5-тіол (2e) зі значенням 1131 ± 89 мг/кг. Найтоксичнішою сполукою виявився 4-аміно-5-феніл-4Н-1,2,4-триазол-5-тіол (1a) зі значенням LD₅₀ 263 ± 26 мг/кг. Після проведення аналізу залежності гострої токсичності від будови досліджуваних речовин було виявлено ряд закономірностей. Так, заміна фенільного замісника (1a) морфо-

© Пругло Є. С., Щербина Р. О., Панасенко Т. В., Книш Є. Г., 2015

Таблиця 1

ЛОГАРИФМІЧНА ШКАЛА

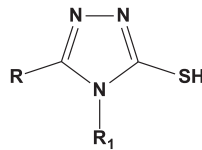
0,0	0,1	0,2	0,3	0,4	0,5	0,6	0,7	0,8	0,9	1,0	1,1	і т.д.
1	1,2589	1,5848	1,9952	2,5118	3,1622	3,9810	5,0118	6,3095	7,9432	10	12,589	і т.д.

Таблиця 2

LD₅₀ ТА ЇХ СЕРЕДНІ ПОХИБКИ [4]

Послідовність ефектів				Показник	Натуральне значення доз									
					10,0	12,58	15,84	20,00	25,11	31,62	39,81	50,11	63,09	79,43
0	0	1	2	LD ₅₀	15,5	19,5	24,6	30,9	38,9	49,0	61,6	77,6	97,7	123,0
				S	1,5	1,8	2,3	2,9	3,7	4,6	5,8	7,3	9,2	11,6
0	0	2	1	LD ₅₀	16,8	21,1	26,6	33,4	42,1	53,1	66,8	84,2	106,0	133,2
				S	2,9	3,6	4,5	5,7	7,2	9,0	11,3	14,2	17,9	22,4
0	0	2	2	LD ₅₀	14,2	17,9	22,5	28,3	35,7	45,0	56,6	71,4	89,8	113,1
				S	1,1	1,4	1,8	2,3	2,8	3,5	4,5	5,6	7,1	8,9
0	1	0	2	LD ₅₀	15,3	19,3	24,3	30,6	38,6	49,6	62,4	77,0	96,9	124,5
				S	2,1	2,6	3,3	4,2	5,2	6,6	8,3	12,2	15,3	19,7
0	1	1	2	LD ₅₀	14,2	17,9	22,5	28,4	35,7	45,0	56,6	71,3	90,0	113,1
				S	1,7	2,2	2,7	3,4	4,3	5,4	6,8	8,6	10,8	13,6
0	1	2	1	LD ₅₀	15,3	19,3	24,3	30,6	38,5	48,5	62,4	77,0	96,9	121,7
				S	3,5	4,4	5,6	7,0	8,8	11,0	14,0	17,5	22,0	27,6
0	1	2	2	LD ₅₀	13,2	16,6	20,9	26,3	33,1	41,7	52,5	66,1	83,4	104,7
				S	1,3	1,6	2,0	2,6	3,2	4,0	5,1	6,4	8,1	10,2
0	2	1	2	LD ₅₀	12,1	15,2	19,2	24,2	30,4	38,2	48,2	60,7	76,4	96,2
				S	2,6	3,5	4,1	5,2	6,5	8,2	10,4	13,0	16,5	20,7
1	0	1	2	LD ₅₀	13,8	17,4	21,9	27,6	34,8	43,2	55,1	69,4	87,0	110,0
				S	2,7	3,4	4,3	5,3	6,8	8,5	10,7	13,5	17,0	21,4
1	0	2	2	LD ₅₀	12,5	15,7	19,8	25,0	31,4	39,5	49,8	62,7	79,0	99,5
				S	2,2	2,7	3,5	4,3	5,5	6,9	8,7	10,9	13,7	17,3
1	1	0	2	LD ₅₀	14,6	18,2	22,9	28,9	36,3	45,8	57,6	72,6	91,4	114,9
				S	4,5	5,9	7,2	9,2	11,7	14,6	17,4	23,1	29,2	37,1

Таблиця 3

СТРУКТУРА ТА ГОСТРА ТОКСИЧНІСТЬ ПОХІДНИХ 3-R-4-R₁-1,2,4-ТРИАЗОЛ-5-ТІОЛІВ

Сполука	R	R ₁	Гостра токсичність	
			LD ₅₀ ± S _{LD50} , мг/кг	LD ₅₀ , ммоль/кг
1	2	3	4	5
1a		-NH ₂	263 ± 26	1,37 ± 0,14
1b		-NH ₂	334 ± 57	1,55 ± 0,26
2a			834 ± 81	2,39 ± 0,23
2b			726 ± 231	2,14 ± 0,68

1	2	3	4	5
2c			514 ± 292	1,48 ± 0,84
2d			842 ± 142	2,32 ± 0,39
2e			1131 ± 89	3,11 ± 0,24
2f			898 ± 71	2,58 ± 0,20
2g			525 ± 51	1,61 ± 0,16
2h			314 ± 55	0,97 ± 0,17
2i			525 ± 51	1,77 ± 0,17
2j			450 ± 54	1,52 ± 0,18

лінометиленовим (**1b**) у молекулі 4-аміно-5-R-4H-1,2,4-триазол-5-тіолів зменшує показник гострої токсичності (334 ± 57 мг/кг, $p < 0,05$ у порівнянні з **1a**). Варто відмітити, що така ж тенденція спостерігається в молекулах 4-((4-нітробензиліден)аміно)-3-R-4H-1,2,4-триазол-5-тіолів (**2a**, **2g**, $p < 0,001$).

У результаті проведеного дослідження встановлено, що положення замісників за фенільним радикалом 4-((R₁)аміно)-3-R-4H-1,2,4-триазол-5-тіолів (**2a**, **2c-2g**, **2i-2j**) впливає на значення гострої токсичності в експерименті на щурах. Так, стало відомо, що перехід до пара-положення (**2a**) нітрогрупи, зменшує показник гострої токсичності в порівнянні з мета-положенням (**2c**) на 320 мг/кг ($p < 0,05$). Цікаво відзначити, що дана закономірність зберігається у випадку зміни положення гідроксогрупи (**2i**, **2j**, $p < 0,05$). Подальший аналіз результатів показав, що заміна нітрогрупи (**2g**) на гідроксогрупу (**2i**) за C₄ атомом карбону фенільного радикалу не впливає на показник LD₅₀, проте має місце збільшення мольної частки середньої летальної дози до рівня 1,77 ± 0,17 ммоль/кг.

Проведене дослідження отриманих сполук свідчить, що введення в молекулу двох метоксигруп знижує значення LD₅₀, причому 3,5-диметоксифеніл (**2e**) є менш токсичним за 2,3-диметоксифеніл (**2d**) на 289 мг/кг. Додатково відмічено, що введення в молекулу 4-аміно-3-R-4H-1,2,4-триазол-5-тіолу за C₃ положенням фенільного замісника супроводжується зростанням токсичності, а його заміна на морфолінометиленовий, навпаки, знижує показник гострої токсичності.

ВИСНОВКИ

1. В результаті експерименту встановлено, що досліджувані сполуки 3-R-4-R₁-1,2,4-триазол-5-тіоли (**1a-2j**) відносяться до IV та V-го класу токсичності за класифікацією К. К. Сидорова та є малотоксичними або практично нетоксичними речовинами.
2. Найменш токсичною серед досліджуваних сполук є 4-((3,5-диметоксibenзиліден)аміно)-3-(морфолінометилен)-4H-1,2,4-триазол-5-тіол (**2e**) зі значенням середньолетальної дози 1131 ± 89 мг/кг (3,11 ± 0,24 ммоль/кг).
3. Заміна фенільного замісника за C₃ атомом карбону 1,2,4-триазолового циклу морфолінометиленовим супроводжується зниженням гострої токсичності в молекулах 4-аміно-3-R-4H-1,2,4-триазол-5-тіолів.

ПЕРЕЛІК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ ІНФОРМАЦІЇ

1. Каплаушенко А. Г. Гостра токсичність, антигіпоксична з термопротекторними властивостями і проти ішемічна активність морфолінію 2-(5-(4-піридил)-4-(2-метоксифеніл)-1,2,4-триазол-3-ілтіо)ацетату / [А. Г. Каплаушенко, В. Д. Лук'ячук, О. І. Панасенко та ін.] // Фармац. журн. – 2010. – № 1. – С. 62-65.
2. Парченко В. В. Синтез, перетворення, фізико-хімічні та біологічні властивості в ряду 5-фурилзаміщених 1,2,4-триазол-3-тіонів: дис. ... докт. фармац. наук. – Запоріжжя, 2014. – 361 с.

3. Парченко В. В. Фізико-хімічні властивості та гостра токсичність похідних 3-ацилалкілтіо-1,2,4-триазолів / В. В. Парченко, О. І. Панасенко, Є. Г. Книш // Фармац. часопис. – 2007. – Вип. 2 (2). – С. 41-43.
4. Прозоровский В. Б. Статистическая обработка результатов фармакологических исследований / В. Б. Прозоровский // Психофармакол. и биол. наркол. – 2007. – Т. 7, вып. 3-4. – С. 2090-2120.
5. Сидоров К. К. О классификации токсичности ядов при парентеральных способах введения / К. К. Сидоров // Токсикол. новых пром. веществ. – 1973. – Вып. 13. – С. 45-71.
6. Синтез, фізико-хімічні властивості та гостра токсичність 2-[5-R-4-(2-метоксифеніл)-1,2,4-триазол-3-ілтіо]-1-арилетанолів / А. С. Гоцуля, О. І. Панасенко, Є. Г. Книш, Є. С. Пругло // Фармац. журн. – 2010. – № 6. – С. 32-35.
7. Щербина Р. О. Синтез, перетворення, фізико-хімічні та біологічні властивості похідних 2-(4Н-1,2,4-триазол-3-ілтіо)ацетальдегіду: дис. ... канд. фармац. наук. – Запоріжжя, 2014. – 231 с.
8. Purohit M. Synthesis, in vitro cytotoxicity, and antimicrobial studies of 1,4-bis(4-substituted-5-mercapto-1,2,4-triazol-3-yl)butanes / M. Purohit, Y. C. Mayur // Med. Chem. Res. – 2010. – Vol. 11. – P. 170-175.

УДК 615.917:547.792'367-047.37-092.9

Е. С. Пругло, Р. А. Щербина, Т. В. Панасенко, Е. Г. Кныш

ИССЛЕДОВАНИЕ ОСТРОЙ ТОКСИЧНОСТИ 3-R-4-R₁-1,2,4-ТРИАЗОЛ-5-ТИОЛОВ В ЭКСПЕРИМЕНТЕ НА КРЫСАХ

В данной работе проведено определение параметров острой токсичности новых 3-R-4-R₁-1,2,4-триазол-5-тиолов при внутрибрюшинном введении на белых нелинейных крысах методом В. Б. Прозоровского. Установлено, что исследуемые соединения являются малотоксичными или практически нетоксичными веществами по классификации К. К. Сидорова. Соединение 4-((3,5-диметоксибензилиден)амино)-3-(морфолинометилен)-4Н-1,2,4-триазол-5-тиол (**2e**) оказалось наименее токсичным со значением среднелетальной дозы 1131 ± 89 мг/кг (3,11 ± 0,24 ммоль/кг).

Ключевые слова: острая токсичность; 1,2,4-триазол-5-тиолы; белые крысы

UDC 615.917:547.792'367-047.37-092.9

E. S. Pruglo, R. O. Shcherbyna, T. V. Panasenko, Ye. H. Knysh

ACUTE TOXICITY STUDIES OF 3-R-4-R₁-1,2,4-TRIAZOLE-5-THIOL IN RATS EXPERIMENTS

In this paper the parameters of acute toxicity determination for new 3-R-4-R₁-1,2,4-triazole-5-thiol after intraperitoneal injection on white non-linear rats by V. B. Prozorovskiy method have been carried out. It was found, that the tested compounds are low or practically non-toxic substances for the classification by K. K. Sidorov. The compound (**2e**) was the least toxic with a value of medial dose 1131 ± 89 mg/kg (3,11 ± 0,24 mmol/kg).

Key words: acute toxicity; 1,2,4-triazol-5-thiol; white rats

Адреса для листування:

69035, м. Запоріжжя, пр. Маяковського, 26.
Тел. (0612) 34-22-61. E-mail: rsherbyna@mail.ru.
Запорізький державний медичний університет

Надійшла до редакції
25.02.2015 р.