

**SECTION 3. PHARMACEUTICAL SCIENCE:
THE PRESENT AND THE FUTURE**

DOI <https://doi.org/10.30525/978-9934-26-387-3-15>

**STUDY OF ACUTE TOXICITY ON DANIO RERIO HYDROBIONTS
OF NEW S-DERIVATIVES
(1,2,4-TRIAZOL-3(2H)-YL)METHYL)THIOPYRIMIDINES**

**ДОСЛІДЖЕННЯ ГОСТРОЇ ТОКСИЧНОСТІ НА ГІДРОБІОНТАХ
DANIO RERIO НОВИХ S-ПОХІДНИХ
(1,2,4-ТРИАЗОЛ-3(2H)-ІЛ)МЕТИЛ)ТІОПРИМІДИНІВ**

Karpenko Yu. V.

*Candidate of Chemical Sciences,
Senior Lecturer at the Department
of Natural Sciences for Foreign Students
and Toxicological Chemistry,
Zaporizhzhia State Medical
and Pharmaceutical University
Zaporizhzhia, Ukraine*

Карпенко Ю. В.

*кандидат хімічних наук,
старший викладач кафедри
природничих дисциплін для іноземних
студентів та токсикологічної хімії,
Запорізький державний медико-
фармацевтичний університет
м. Запоріжжя, Україна*

Піримідин є структурною одиницею ДНК і РНК, які відіграють важливу роль у живих організмах. Піримідин є одним з представників трьох ізомерних діазинів. Найбільш поширені піримідинові основи – урацил, цитозин і тимін [1]. Це похідні також відомі як циклічні аміни і демонструють різноманітну біологічну активність, а саме противірусну; протипухлинну, протимікробну, протизапальну, анальгетичну, антиоксиданту, протималарійну [1–2].

Піримідин використовується як вихідний скафолд для синтезу широкого спектру гібридних гетероциклічних сполук. Встановлено [1–2], що комплекси піримідинового циклу з різними гетероциклічними фрагментами є важливою частиною натуральних продуктів, лікарських засобів, агрохімікатів і ветеринарних препаратів. Велика частка протимікробних препаратів, таких як, біоміцин, аміцетин, баміцетин, плікацетін, що містять скафолд піримідину ефективно долають бактеріальні та грибові інфекції [2].

1,2,4-триазол-3(2H)-тіол використовують у синтезі різноманітних біологічно активних сполук, таких як фармацевтичні препарати,

антиоксиданти та інші [2]. Його можна використовувати як каталізатор різних хімічних реакцій, а також як інгібітор певних ферментів.

Відомо також, що 1,2,4-тріазол-3(2H)-тіол має антибактеріальну та протизапальну дію [4]. Ця сполука може мати потенційне медичне застосування для лікування інфекцій і запалень. Однак необхідні додаткові дослідження, щоб встановити ефективність і безпеку цієї сполуки, перш ніж її можна буде використовувати в медицині.

У літературі недостатньо інформації про синтез сполук у ряду похідних піримідин-2-тіолу, які включають п'ятичленний нітрогеновмісний гетероциклічний фрагмент. Водночас, існує достатня кількість прикладів [2], які вказують на значний синтетичний та біологічний потенціал цих сполук.

Важливість вивчення взаємозв'язку "структура – гостра токсичність" у групі недавно синтезованих похідних 1,2,4-тріазол-3(2H)-тіону з піримідин-2-тіолом обумовлена необхідністю розробки потенційно низькомолекулярних індукторів інтерферону та протипухлинних засобів. Пошук молекулярних описових характеристик їх структури становить важливий етап для встановлення закономірностей "структура-гостра токсичність", які визначають біологічні ефекти сполук. Таким чином, стратегічно та економічно обґрунтованим є проведення пріоритетних досліджень гострої токсичності синтезованих сполук.

Вивчення гострої токсичності синтезованих сполук проводили на гідробіонтах *Danio rerio*. В експерименті використовували риб віком 2 місяці довжиною $11,8 \pm 0,1$ мм, масою $2,6 \pm 0,2$ г.

Концентрація сполук коливалася від 5,0 до 100,0 мг/л. Для утримання гідробіонтів *Danio rerio* використовували аеровані акваріуми з фільтрованою водопровідною водою ($\text{pH}=7,3 \pm 0,3$; 95% Cl) при температурі 26,5 °C. Перед проведенням дослідів риба була проведена акліматизація, при цьому смертність не перевищувала 1 особину на 500. Новосинтезовані сполуки, що досліджувалися, спочатку емульгували в ERCASORB 2080, а потім розчиняли в дистильованій воді. Кожен міні-акваріум з певною дозою сполуки містив не менше 7 особин *Danio rerio*. Протягом експериментів рибу тримали на дієті протягом 96 годин, а смертність фіксували кожні 24, 48, 72 і 96 години.

Риба вважається мертвою, якщо немає видимих рухів (наприклад, рухів зябрами) і якщо хвостова ніжка не викликає реакції. Під час спостереження було видалено мертву рибу та зафіксовано загибель. Ступінь токсичності досліджуваних сполук визначали за класифікацією D.R. Passino [3].

Аналіз отриманих даних LC_{50} для різних досліджуваних сполук вказав на те, що найменш токсичною серед них є 2-(((4-метил-5-(октилтіо)-4H-1,2,4-тріазол-3-іл))метил)тіо)піримідин, де значення

гострої токсичності становить 49,66 мг/л. З іншого боку, найвищий рівень токсичності спостерігається у 2-(((4-метил-5-(метилтіо)-4H-1,2,4-тріазол-3-іл)метил)тіо)піримідин, для якого LC₅₀ дорівнює 8,29 мг/л.

Низька токсичність сполуки 2-(((4-метил-5-(октилтіо)-4H-1,2,4-тріазол-3-іл)метил)тіо)піримідину швидше за все зумовлена наявністю октильного замісника, який у достатній мірі проникає крізь біологічні мембрани і не має сильного токсичного впливу на системи органів і не накопичується, а метаболізується в клітині.

За гострою токсичністю LC₅₀ (96 годин) сполук, згідно з класифікацією D.R. Passino та співавторів [3], вдалося віднести їх до класів від помірно токсичних до малотоксичних сполук.

У досліджуваних тварин спостерігалися наступні клінічні прояви: при низьких концентраціях (5–10 мг/л) – виникнення екзофтальмії (опухлість в області очних впадин, що призводить до виступання одного або обох очей) та збільшення самовільної активності; у середньому діапазоні концентрацій (18–65 мг/л) виявлялася поява петехій (невеликих кровових плям) чи гематом (уражені ділянки крові) внаслідок внутрішньошкірної чи підслизової кровотечі у риби, а також зайвого виділення слизу; за високих концентрацій (100 мг/л) спостерігалось набрякання черевної ділянки через накопичення рідини. Це може викликати виступання опуклих частинок та/або тріщину у черевній стінці.

Література:

1. Karpenko Y. V., Panasenko O. I. Search for antibacterial activity in a number of new S-derivatives (1,2,4-triazole-3(2H)-yl)methyl) thiopyrimidines. *Current Issues in Pharmacy and Medicine: Science and Practice*. 2021. Vol. 14, No. 2. P. 173–178. <https://doi.org/10.14739/2409-2932.2021.2.234565>
2. Blokhina, S. V., Sharapova, A. V., Ol'khovich, M. V., та ін. Synthesis and antifungal activity of new hybrids thiazolo[4,5-d]pyrimidines with (1H-1,2,4)triazole. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*. 2021. Vol. 40. С. 127944.
3. Passino, D. R. M., Smith, S. B. Acute bioassays and hazard evaluation of representative contaminants detected in great lakes fish. *Environmental Toxicology and Chemistry*. 1987. Vol. 6, No. 11. С. 901–907.