



І.М. Білай, А.Ю. Галушко, І.В. Гнітько, Є.С. Пругло, А.Г. Каплаушенко, В.В. Парченко, А.С. Гоцуля,  
О.І. Панасенко, Є.Г. Книш

## Гіполіпідемічна активність деяких похідних 1,2,4-тріазолу

Запорізький державний медичний університет

**Ключові слова:** похідні  
1,2,4-тріазолу, гіполіпідемічна дія.

Вивчено вплив досліджуваних заміщених 1,2,4-тріазолу на рівні загального холестеролу,  $\beta$ -ліпопротеїнів, тригліцеридів у сироватці крові та холестеролу в тканинах аорти при експериментальній гіперліпідемії. Виявлено ряд сполук, що характеризуються гіполіпідемічною дією. Встановлено окремі закономірності між структурою та фармакологічною дією.

### Гиполипидемическая активность некоторых производных 1,2,4-триазола

І.М. Білай, А.Ю. Галушко, І.В. Гнітько, Є.С. Пругло, А.Г. Каплаушенко, В.В. Парченко, А.С. Гоцуля, А.І. Панасенко, Є.Г. Книш

Изучено влияние исследуемых замещенных 1,2,4-триазола на уровень общего холестерина,  $\beta$ -липопротеинов, триглицеридов в сыворотке крови и холестерина в тканях аорты при экспериментальной гиперлипидемии. Обнаружен ряд соединений, обладающий гиполипидемическим действием. Установлены некоторые закономерности между структурой и фармакологическим действием.

**Ключевые слова:** производные 1,2,4-триазола, гиполипидемическое действие.

### Hypolipidemic activity of some 1,2,4-triazoles

І.М. Білай, А.А. Галушко, І.В. Гнітько, Є.С. Пругло, А.Г. Каплаушенко, В.В. Парченко, А.С. Гоцуля, О.І. Панасенко, Є.Г. Книш

The effects of studied substituted 1,2,4-triazoles on the levels of total cholesterol,  $\beta$ -lipoproteins, triglyceride in serum and cholesterol level the aortic tissues on experimental hyperlipidemia model presented in this article. The series of substances with hypolipidemic action was discovered. Some «structure-action» relationships were found.

**Key words:** 1,2,4-triazole, hypolipidemic action.

Атеросклероз є однією з найчастіше діагностованих хвороб сучасності [1,4]. Хворим з клінічними проявами атеросклерозу або з високим ризиком його розвитку призначають гіполіпідемічні лікарські засоби, найефективнішими з яких є статини [3]. Вони суттєво знижують рівень загального холестеролу на 25–30%, помірно знижують рівень тригліцеридів і підвищують концентрацію ліпопротеїдів високої щільності (ЛПВЩ). Але статини мають ряд побічних ефектів, таких як гепатотоксичність і розвиток міопатій [6].

Велику зацікавленість у цьому плані викликають гетероциклічні системи, зокрема похідні 1,2,4-тріазолу, що характеризуються низькою токсичністю та проявляють широкий спектр фармакологічної активності.

#### Мета роботи

Пошук нових високоефективних і нетоксичних речовин зі значною гіполіпідемічною дією серед похідних 1,2,4-тріазолу; встановлення залежності хімічної структури від гіполіпідемічної дії.

#### Матеріали і методи дослідження

Експериментальну гіперліпідемію моделювали на білих нелінійних щурах, шляхом перорального зондового введення холестеролу в добовій дозі 40 мг/кг та 0,125% олійного розчину вітаміну D<sub>2</sub> в дозі 350 000 ОД/кг протягом 5 діб [5]. Досліджувані похідні 1,2,4-тріазолу вводили зондовим дозі 1/10 від LD<sub>50</sub> за годину до введення атерогенної суміші. На шосту добу після наркотизації тварин діетиловим естером здійснювали забір крові з біфуркації аорти. Кров центрифугували, виділяли сироватку. У якості препаратів порівняння використано аторвастатин

(10 мг/кг), фенофібрат (60 мг/кг) та нікотиніну кислоту (300 мг/кг). Такі дози наведено в методичних рекомендаціях з доклінічних досліджень нових лікарських речовин [7].

Формування атеросклерозу визначали за рівнем ЗХС, ЛПНЩ, ТГ і ХС у тканинах аорти.

Ефективність випробовуваних сполук при експериментальній гіперліпідемії оцінювали за зниженням рівня загального холестеролу (ЗХС визначали набором Cormay, Liquick Cor-CHOL), тригліцеридів (ТГ Cormay, Liquick Cor-TG), рівнем  $\beta$ -ліпопротеїнів ( $\beta$ -ЛП) у сироватці крові за турбідиметричним методом [2] та визначали за вмістом ХС у тканинах аорти [9].

Отримані дані після біохімічного дослідження обробляли за допомогою програми STATISTICA (StatSoft Inc., № AXXR712D833214FAN5), де достовірність визначали за допомогою t-критерію Стьюдента [8].

У дослідженнях використано морфолінієві солі 2-(4-R-5-R<sub>1</sub>-4H-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)оцетових кислот (табл. 1).

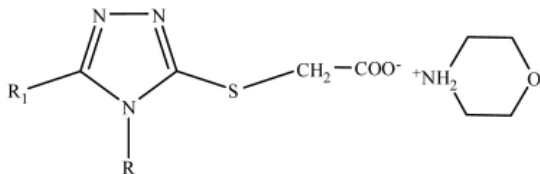
Сполуки синтезовано на кафедрі токсикологічної та неорганічної хімії Запорізького державного медичного університету під керівництвом професора О.І. Панасенка та професора Є.Г. Книша

#### Результати та їх обговорення

У результаті дослідження встановлено (табл. 2), що серед 12 сполук морфолінієвих солей 2-(4-R-5-R<sub>1</sub>-4H-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)оцетових кислот ефективно (на 37,76%) рівень загального холестеролу знижував морфолінієву 2-(5-(2-піридин-1-іл)-4H-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)ацетат, що перевищував активність аторвастатину на 8,11%, а рівень тригліцеридів на 36,05% (активніше ніж нікотинінова кислота на 20,04%).

Таблиця 1

**Морфолінієві солі  
2-(4-R-5-R1-4H-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)оцтових кислот**



Сполука	R	R1
1	H	4-піридин-1-іл
2	H	2-піридин-1-іл
3	CH3	4-піридин-1-іл
4	C2H5	4-піридин-1-іл
5	C2H5	фуран-2-іл
6	феніл	2-піридин-1-іл
7	феніл	3-піридин-1-іл
8	феніл	4-піридин-1-іл
9	2-метилфеніл	4-піридин-1-іл
10	2-метоксифеніл	феніл
11	2-метоксифеніл	4-піридин-1-іл
12	4-бромфеніл	4-піридин-1-іл

Також встановлено, що серед досліджуваних сполук морфоліній 2-(5-(2-піридин-1-іл)-4H-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)ацетат найефективніше знижував рівень β-ліпопротеїнів (на 55,72%) та холестеролу в тканинах аорти (на 39,16%).

Достовірне зниження ЗХС спостерігали при введенні сполуки 2 (зниження на 37,76%,  $P \leq 0,01$ ) та сполуки 5

(зниження на 7,56%,  $P \leq 0,001$ ). Також відзначено сполуку 9 (зниження на 41,66%,  $P \leq 0,01$ ) та сполуку 12 (зниження на 20,29%,  $P \leq 0,01$ ).

Найактивніше зниження рівня ТГ спостерігали при введенні сполуки 2 (зниження на 36,05%,  $P \leq 0,05$ ), менш активно себе проявили сполука 5 (зниження на 3,32%) ( $P \leq 0,01$ ) та сполука 11 (зниження на 3,77%) ( $P \leq 0,05$ ). Разом з тим, достовірного зниження рівня ЗХС, β-ЛП і ХС у тканинах аорти сполука 11 не проявляла.

Відносно до β-ЛП достовірне зниження спостерігали при введенні сполуки 2 (зниження на 55,72%) ( $P \leq 0,001$ ) та менш активною була сполука 5 (зниження на 19,63%,  $P \leq 0,05$ ). Також сполуки 2 та 5 активно знижували рівень ХС у тканинах аорти відповідно зниження на 39,16% ( $P \leq 0,001$ ) та зниження на 14,66% ( $P \leq 0,001$ ).

Достовірне зниження ХС у тканинах аорти спостерігали при введенні сполуки 4 (на 23,24%,  $P \leq 0,05$ ) та сполуки 7 (на 20,12%,  $P \leq 0,05$ ). Проте достовірних змін впливу цих сполук на рівень ЗХС, ТГ і β-ЛП не визначено ( $P > 0,05$ ).

У результаті досліджень встановлено окремі закономірності залежності дії від хімічної будови. Так, при переході в ряду від 2-метилфенільного до 4-бромфенільного та 2-метоксифенільного радикалів за положенням N<sub>4</sub>-атома ядра 1,2,4-тріазолу в молекулі морфолінію 2-(5-(4-піридил)-4-R-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)ацетату спостерігають поступову втрату гіпохолестеролемічної активності.

Середньоєфективну дозу досліджуваної сполуки 2 при пероральному введенні визначено на підставі залежності активності сполук від використаних доз методом пробіт-аналізу. На основі отриманих в експерименті даних розраховано середньоєфективну дозу сполуки 2, що складає 65,22 мг/кг.

Таблиця 2

**Вплив похідних 1,2,4-тріазолу на рівень ЗХС, ТГ, β-ЛП і ХС у тканинах аорти (n=7)**

Сполука	ЗХС		ТГ	
	ммоль/л	% до контролю	ммоль/л	% до контролю
Контроль#	2,61±0,11	-	1,53±0,14	-
Контроль*	2,50±0,19	-	1,23±0,33	-
Контроль~	3,59±0,15	-	1,82±0,09	-
Аторвастатин~	2,53±0,09*	-29,65	1,60±0,08	-12,09
Фенофібрат~	2,70±0,17*	-24,79	1,56±0,08	-14,44
Нікотинова кислота~	2,86±0,18*	-20,25	1,53±0,13	-16,01
1#	2,40±0,23	-7,98	1,34±0,16	-12,15
2*	1,55±0,17*	-37,76	0,79±0,08*	-36,05
3*	2,63±0,10	5,15	0,87±0,11	-29,07
4*	2,74±0,31	9,84	1,64±0,25	7,48
5~	2,34±0,14*	-7,56	1,07±0,06*	-3,32
6*	2,70±0,08	8,07	1,30±0,07	5,81
7*	2,26±0,19	-9,55	1,54±0,09	25,58
8*	2,54±0,08	1,83	1,01±0,12	-17,44
9~	2,09±0,14*	-41,66	1,57±0,06	-13,89
10~	3,57±0,11	-0,48	1,12±0,02	-38,23
11~	3,01±0,28	-16,16	1,75±0,08*	-3,77
12~	2,86±0,13*	-20,29	2,08±0,18	14,21

Сполука	β-ЛП		ХС у тканинах аорти	
	ум. од.	% до контролю	ммоль/л	% до контролю
Контроль#	24,50±1,97	-	28,36±1,73	-
Контроль*	23,49±3,40	-	27,18±2,08	-
Контроль~	95,57±6,86	-	31,61±2,46	-
Аторвастатин~	78,3±2,62*	-18,09	21,01±1,68*	-29,53
Фенофібрат~	81,6±2,91*	-14,65	25,77±1,03*	-25,91
Нікотинова кислота~	84,4±4,43*	-11,66	28,81±1,70	-9,10
1#	21,94±1,39	-11,88	16,54±1,86	-8,88
2*	10,40±0,85*	-55,72	25,51±0,44*	-39,16
3*	20,84±1,58	-11,25	25,51±0,44	-6,15
4*	19,87±2,13	-15,39	24,20±1,76*	-6,15
5~	86,00±1,70*	-19,63	24,95±1,28*	-14,66
6*	25,19±1,14	7,24	21,71±1,07	-8,18
7*	21,29±1,24	-9,37	27,88±2,21*	-20,12
8*	27,19±3,35	15,75	26,31±1,82	2,59
9~	96,57±5,08	1,05	25,56±3,63	-7,20
10~	104,14±7,31	8,97	23,35±2,00	-9,85
11~	106,86±4,70	11,81	23,08±1,85	-17,64
12~	94,29±2,89	-1,35	21,01±1,68	-18,61

Примітки: \* – дані достовірні  $p < 0,05$ ;  $n = 7$  – кількість тварин у кожній групі.

При переході ряду від метильного до фенільного та 2-метилфенільного радикалів за положенням  $N_4$ -атома ядра 1,2,4-тріазолу в молекулі морфолінію 2-(5-(4-піридил)-4-R-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)ацетату спостерігається поступова втрата гіпотригліцеридемічної активності.

При заміні 4-піридилного замісника на 2-піридилний по п'ятому положенню ядра 1,2,4-тріазолу в молекулі морфолінію 2-(5-R<sub>1</sub>-4H-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)ацетату спостерігається зниження гіпо-β-ліпопротеїнемічної активності.

Результати здійснених досліджень показали, що серед 12 досліджуваних сполук морфолінію 2-(5-(2-піридин-1-іл)-4H-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)ацетат (спол. 2) виявляє

найбільш виражену гіполіпідемічну активність, а також дають підставу вважати цю речовину перспективною для поглибленого вивчення та створення на її основі нового лікарського засобу.

#### Висновки

Досліджені сполуки похідних 1,2,4-тріазолу характеризуються гіполіпідемічною дією.

Сполука 2 за умов експериментальної гіперліпідемії найактивніше знижує рівень ЗХС (на 37,76%,  $P \leq 0,01$ ), ТГ (на 36,05%,  $P \leq 0,05$ ), β-ЛП (на 55,72%,  $P \leq 0,001$ ) та ХС у тканинах аорти (на 39,16%,  $P \leq 0,001$ ).

#### Список літератури

1. Береславская Е.Б. Атеросклероз. Современный взгляд на лечение и профилактику / Береславская Е.Б. – М., 2005. – 128 с.
2. Карпов П.С. Атеросклероз: патогенез, клиника, функциональная диагностика, лечение / Карпов П.С., Дудко В.А. – Томск: SST, 1998. – 656 с.
3. Климов А.Н. Липопротеиды, дислипидемии и атеросклероз / А.Н. Климов, Н.Г. Никульчева – Л.: Медицина, 1984. – 164 с.
4. Колб В.Г. Справочник по клинической химии / Колб В.Г., Камышников В.С. – Минск: Беларусь, 1982. – С. 206–208.
5. Машковский М.Д. Лекарственные средства / Машковский М.Д. – [15-е изд.], перераб., испр. и доп. – М.: ООО «Изд-во Новая Волна», 2005. – 1200 с.
6. Методы биохимических исследований / Под ред. М.И. Прохоровой. – Л.: Изд-во Ленингр. ун-та, 1982. – 272 с.
7. Методичні вказівки по доклінічному вивченню лікарських засобів / Під ред. А.В. Стефанова. – К., 2001. – 567 с.
8. Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA / О.Ю. Реброва. – М., МедиаСфера, 2002. – 312 с.
9. Yousufzai S.Y.K. 3-Hydroxy-3-Methylglutaric Acid and Experimental Atherosclerosis in Rats / Yousufzai S.Y.K., Siddiqi M. // Experientia. – 1976. – Vol. 32, №8. – P. 1033–1034.

#### Відомості про авторів:

Білай І.М., д. мед. н., професор, зав. каф. клінічної фармації, фармакотерапії і УЕФ ФПО ЗДМУ.  
 Галушко А.Ю., студентка 5-го курсу фармацевтичного факультету ЗДМУ.  
 Гнітько І.В., магістрант каф. клінічної фармації, фармакотерапії і УЕФ ФПО ЗДМУ.  
 Пругло Є.С., к. фарм. н., асистент каф. клінічної фармації, фармакотерапії і УЕФ ФПО ЗДМУ.  
 Каплаушенко А.Г., д. фарм. н., доцент, зав. каф. фізколіноїдної хімії ЗДМУ.  
 Парченко В.В., к. фарм. н., доцент каф. токсикологічної та неорганічної хімії ЗДМУ.  
 Гоцуля А.С., к. фарм. н., асистент каф. токсикологічної та неорганічної хімії ЗДМУ.  
 Панасенко О.І., д. фарм. н., професор, зав. каф. токсикологічної та неорганічної хімії ЗДМУ.  
 Книш Є.Г., д. фарм. н., професор, зав. каф. управління і економіки фармації ЗДМУ.

Надійшла в редакцію 30.10.2012 р.