МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ



Серія «Наука»

ЛІКИ – ЛЮДИНІ.

СУЧАСНІ ПРОБЛЕМИ ФАРМАКОТЕРАПІЇ І ПРИЗНАЧЕННЯ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ

Матеріали XXX Всеукраїнської
науково-практичної конференції
з міжнародною участю

23 травня 2013 року
м. Харків

Реєстраційне посвідчення УкрІНТЕІ
№ 580 від 24 вересня 2012 року

Харків
НФаУ
2013

ГЕПАТОПРОТЕКТОРНІ ВЛАСТИВОСТІ ДЕЯКИХ ПОХІДНИХ 4-(АЛКІЛ,-АРИЛ,-ГЕТЕРИЛ)-5-(АЛКІЛ,-АРИЛ,-ГЕТЕРИЛ)-1,2,4-ТРІАЗОЛУ В ЕКСПЕРИМЕНТІ

Білай І.М., Михайлюк Є.О., Парченко В.В., Каплаушенко А.Г., Щербина Р.О., Сафонов А.А., Панасенко О.І., Книш Є.Г.
Запорізький державний медичний університет

Постійний ріст захворюваності печінки та неефективність її лікування зумовлює необхідність пошуку нових безпечних та високоефективних лікарських препаратів для лікування даної патології. Велику зацікавленість у дослідженні гепатопротекторної дії викликають гетероциклічні системи, зокрема похідні 4-(алкіл,-арил,-гетерил)-5-(алкіл,-арил,-гетерил)-1,2,4-тріазолу. Сьогодні в медичній практиці вже застосовується препарат похідний 4-(алкіл,-арил,-гетерил)-5-(алкіл,-арил,-гетерил)-1,2,4-тріазолу з такою активністю (тіотріазолін).

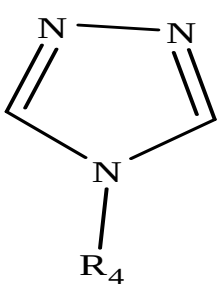
Метою дослідження був пошук малотоксичних та високоефективних сполук у ряді 4-(алкіл,-арил,-гетерил)-5-(алкіл,-арил,-гетерил)-1,2,4-тріазолу.

Матеріали та методи дослідження. Дослідження виконані на 135 статевозрілих нелінійних білих щурах вагою 155-265 г. Щури отримані з розплідника Інституту фармакології і токсикології АМН України. Дослідження проводили з урахуванням «Правил доклінічної оцінки безпеки фармакологічних засобів (GLP)». Забій тварин виконували відповідно до «Методичних рекомендацій по виведенню тварин з експерименту» під ефірним наркозом.

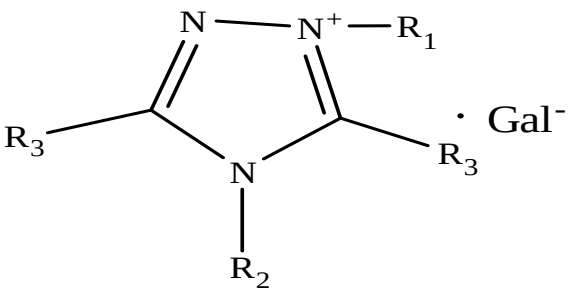
В якості об'єкта досліджень були взяті 11 нових органічних сполук (табл. 1) заміщених 4-(алкіл,-арил,-гетерил)-5-(алкіл,-арил,-гетерил)-1,2,4-тріазолу. Дані речовини синтезовані в лабораторії органічного синтезу кафедри токсикологічної та неорганічної хімії Запорізького державного медичного університету. Синтез заміщених 1,2,4-тріазолу проводився під керівництвом д.фарм.н., проф. О.І. Панасенка та д.фарм.н., проф. Є.Г. Книша.

Таблиця 1

Структурні формули досліджуваних сполук

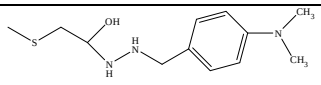
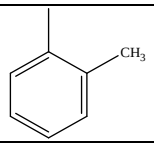
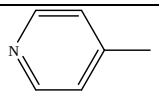
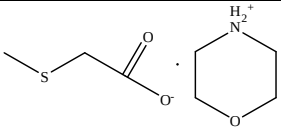
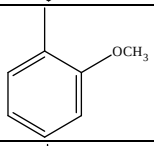
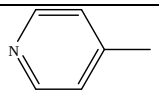
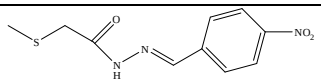
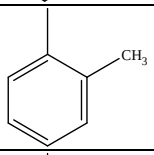
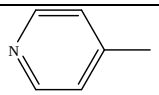
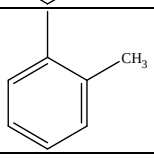
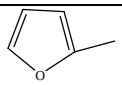
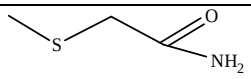
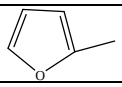
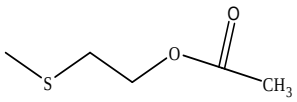
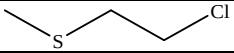
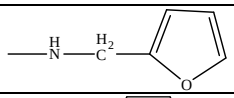
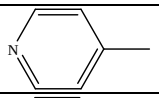
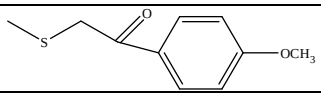
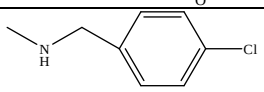
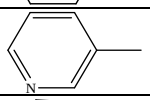
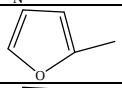
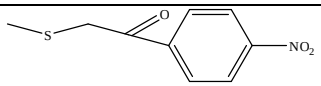
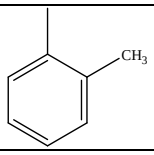
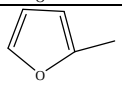


Сполука 1



Сполуки 2-11

№	R_1	R_2	R_3	R_4

Сполуки				
1	-			
2	-			
3	-			
4	-	-S-CH_2-CH_3		
5	-		-CH_3	
6	-		-CH_3	-C_6H_5
7	-		-CH_3	-C_6H_5
8	-	-SH		
9	-			
10	-	-SH	-CH_3	
11	-			

Сполуки вводилися в дозі 1/10 від LD_{50}, яку визначали попередньо перед виконанням досліджень. Вивчення гострої токсичності виконували по експрес-методу В.Б. Прозоровського [5].

Експериментальною моделлю гепатиту виступала загально прийнята модель, описана в методичних розробках під редакцією академіка АМН України О.В.Стефанова [6]. 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, які мали у своєму складі жири, для запобігання загальнотоксичної дії тетрахлорметану. При цьому досліджувані сполуки вводили за 1 годину до та через 2 години після введення тетрахлорметану. Вивчення біохімічних та функціональних показників печінки проводили через 24 години після останнього введення тетрахлорметану.

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

Ефективність випробовуваних сполук за умов модельної форми гострого гепатиту визначали за показниками, які характеризують гепатопротекторну активність: аланінамінотрансферази (АлАТ) та аспартатамінотрансферази (АсАТ), лужну фосфотазу (ЛФ) та γ-глутаматтрансферазу (ГГТ) [6].

Результати та їх обговорення. За результатами досліджень встановлено, що на останній день експерименту виживаність тварин в інтактної групи складала 100 %, проте у контрольній патології склала 33,3 %. Препарати порівняння по показникам виживаності тварин перевершували всі досліджувані сполуки, окрім сполуки 2, у якої показник виживаності тварин дорівнював показникам референтних препаратів і складав 66,7 % (табл. 2).

Таблиця 2

Виживаність тварин

Шифр сполуки	Показник виживанності тварин
Інтактні тварини	100 %
Контрольна патологія	33,3 %
1	44,4 %
2	66,7 %
3	33,3 %
4	33,3 %
5	22,2 %
6	44,4 %
7	33,3 %
8	33,3 %
9	33,3 %
10	44,4 %
11	44,4 %
Тіотріазолін	66,6 %
Сілібор	66,6 %

Виходячи з отриманих біохімічних показників сироватки крові (табл. 2) видно явні порушення з боку функціюнування печінки. Так значне підвищення активності АсАТ та АлАТ свідчить про пошкодження гепатоцитів та порушення цілестностіїх мембран. Коефіцієнт Де Рітіса у контрольній групі < 1 свідчить про порушення саме з боку роботи печінки.

У групах, де вводились референтні препарати, видно виразний антицитолітичний ефект. Так тіотріазолін знижує активність АсАт на 48,01 %, а АлАт на 57,46 %. Сілібор в свою чергу знижує активність АсАт та АлАт на (66,64 % та 44,04 % відповідно).

В ряду вивчених похідних 1,2,4-тріазолу (табл. 2) треба відзначити сполуку 2, яка краще за всіх знижувала активність АсАт та АлАт (на 47,91 % та 63,05 % відповідно) та не поступалася антицитолітичній дії референтних препаратів. Також треба відзначити сполуку 10, яка знижувала активність АлАт на

32,48 %, та сполуку 6, яка знижувала активність 4 АлАт на 30,7 % відповідно. Треба відмітити сполуки 5, 8, та 9, які збільшували активність АсАт та АлАт та мали гепатотоксичну дію.

Таблиця 2

Зниження активності амінотрансфераз під впливом досліджених сполук

Шифр сполуки	АсАТ, ммоль/ год•л•37 °С	Δ, %	АлАТ, ммоль/ год•л•37 °С	Δ, %	Коефіцієнт Де Рітіса
Інтактні тварини	320,3±661,543*	93,18	314,56±721,079*	93,79	1,05±0,119
Контрольна патологія	4695,1±144,703		5069,2±309,068		0,93±0,030
1	4314,9±90,611*	8,10	3980,7±52,274*	21,47	1,08±0,013
2	2442,67±30,132*	47,97	1873,25±21,363*	63,05	1,3±0,015
3	4213,3±20,712	10,26	4450,4±89,316	12,21	0,95±0,021
4	4718,0±67,262	-0,49	4430,25±184,231	12,61	1,07±0,031
5	5942,55±51,150*	-26,57	6624,75±187,350*	-30,69	0,9±0,018
6	3817,95±117,076*	18,68	3513,03±141,516*	30,70	1,09±0,015
7	4621,9±107,474	1,56	4285,7±65,026	15,46	1,08±0,011
8	5461,7±96,450*	-16,33	5443,8±54,202	-7,39	1,0±0,009
9	5723,4±32,677*	-21,9	5651,1±120,349	-11,48	1,01±0,017
10	3503,5±355,04*	25,38	3422,8±423,019*	32,48	1,04±0,073
11	3789,9±77,468*	19,28	3633,6±94,685*	28,32	1,04±0,011
Тіотріазолін	2441,1±173,279*	48,01	2156,37±76,470*	57,46	1,14±0,095
Сілібор	1566,3±225,890*	66,64	2836,97±155,096*	44,04	0,58±0,120

Примітка: позначкою « * « – позначається достовірність $p \leq 0,05$
Δ – по відношенню до контролю

Висновки

За результатами проведених досліджень були виявлені сполуки, що мали гепатопротекторну дію та проявляли антицитолітичний ефект. Це сполуки 2 (морфоліну 2-(4-(2-метоксифеніл)-5-(пірідін-4-іл)-4Н-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)ацетат), 6 (2-(4-метіл-5-феніл-4Н-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)етілу ацетат) та 10 (5-(фуран-2-іл)-4-метіл-4Н-1,2,4-тріазол-3-тіол.

Серед досліджуваних сполук виявлено сполуку 2 (морфоліну 2-(4-(2-метоксифеніл)-5-(пірідін-4-іл)-4Н-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)ацетат), яка не поступалася референтним препаратам (тіотріазоліну та силібору) за показниками антицитолітичної дії.

Встановлені сполуки з гепатотоксичною дією: сполука 5 (2-(5-(фуран-2-іл)-4-метіл-4Н-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)ацетамід), сполука 8 (4-(фуран-2-ілметіламіно)-5-(пірідін-4-іл)-4Н-1,2,4-тріазол-3-тіол) та сполука 9 (2-(4-(4-хлорбензіламіно)-5-(пірідін-3-іл)-4Н-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)-1-(4-метоксифеніл) етанон).

Література

1. Морозов С. Ю. Гепатопротекторы в практике врача–клинициста// Русский медицинский журнал,2009. – Том 11, № 1. – С. 25.
2. Никитин И.Г. Гепатопротекторы: мифы и реальные возможности // Фарматека, 2007. – №13 (147) – С. 14–18.
3. 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.
4. Прозоровский В.Б. Статистическая обработка результатов фармакологических исследований. // Психофармакол. биол. наркол. 2007. Т. 7, № 3–4. С. 2090–2120.
5. Рыжкина А. Патогенетическое обоснование применения эффективных гепатопротективных средств при экспериментальной токсической гепатопатии / А.В. Рыжкина, И.Г. Ситников и др. // Ярославская государственная медицинская академия, г. Ярославль, 2004. – 2 с.
6. Стефанов О. В. Доклінічні дослідження лікарських засобів: Методичні рекомендації / За ред. член-кор. АМН України О. В. Стефанова. – К. : Авіцена, 2001. – 528 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.

Алпысбаева Г. И. Лечение патологии гепатобилиарной системы у пожилых 131

Бенюк В.О., Винярський Я.М., Гончаренко В.М., Каленская О.В. Діагностична значущість стану рецепторних систем та маркерів апоптозу при гіперпластичних процесах ендометрію 134

Бенюк.В.А., Винярский Я.М., Гончаренко В.Н. Опыт использования реместипа в оперативном лечении сочетанных доброкачественных заболеваний матки 142

Бенюк.В.О., Винярский Я.М., Гончаренко В.М. Новый взгляд на проблему лечения атипической гиперплазии эндометрия с позиции определения рецепторного статуса и применения эндскопических методов лечения.....147

Білай І.М., Данільченко Д.М., Остапенко А.О.*, Романенко М.І., Красько М.П., Резніченко Ю.Г. Гіпохолестеринемічна активність серед похідних 3-метилксантинів при експериментальній гіперліпідемії.....154

Білай І.М., Михайлюк Є.О., Парченко В.В., Каплаушенко А.Г., Щербина Р.О., Сафонов А.А., Панасенко О.І., Книш Є.Г. Гепатопротекторні властивості деяких похідних 4-(алкіл,-арил,-гетерил)-5-(алкіл,-арил,-гетерил)-1,2,4-тріазолу в експерименті 158

Верховодова Ю.В. Подходы фармакотерапии острого коронарного синдрома без элевации ST 163

Войновский Ю.В., Курбанов Р.Р., Морозов А.С., Олжаев С.Т., Шамсутдинов Д.Я. Сбалансированная инфузионная терапия препаратами стерофундин® и тетраспан®.....171

Войновский Ю.В., Нурланова Г.Н., Тельгозин Е.Т., Абдуллаев А.Н., Пархатова Г.А., Сазанов Е.О. Опыт применения бета-блокатора метопролола при анестезиологическом обеспечении онкохирургических операций.....177

Джан Т.В. Вивчення ноотропної активності плодів унабі.....181

Доскараева А., Джузбаева Ж., Омарова Р.А., Грудько В.А. Стандартизация жидких лекарственных формна основе эхинацеи пурпурной, произрастающей в Казахстане 186

Жиенбаев Т.М, Курманова А.Е, Омарова Р.А., Бевз Н.Ю. Масляные экстракты ромашки аптечной (Matricaria Chamomilla).....191

Загайко А.Л., Галузінська Л.В., Филимоненко В.П. Кардіопротекторна активність поліфенольного концентрату з насіння винограду за умов експериментального міокардиту.....197

Захаренко В.В. Влияние пропеса на иммунную систему.....203