

І. М. Білай, Є. О. Михайлюк, В. В. Парченко, О. І. Панасенко, Є. Г. Книш

Среднееффективная доза 4-амино-5-(фуран-2-іл)-4Н-1,2,4-тріазол-3-тіолу при експериментальному гепатиті

Запорізький державний медичний університет

Ключові слова: похідні тріазолу, експериментальний гепатит, середнееффективна доза, пробіт-аналіз.

Наведено дані щодо досліджень середнееффективної дози 4-амино-5-(фуран-2-іл)-4Н-1,2,4-тріазол-3-тіолу при експериментальному гепатиті. Виконали її перерахунки для людини з урахуванням коефіцієнта видової чутливості та визначили, що середнееффективна доза для людини становить 13,87 мг/кг.

Среднееффективная доза 4-амино-5-(фуран-2-іл)-4Н-1,2,4-тріазол-3-тіолов при експериментальном гепатите

І. М. Белай, Е. О. Михайлюк, В. В. Парченко, А. И. Панасенко, Е. Г. Книш

Представлены данные по исследованиям среднеэффективной дозы 4-амино-5-(фуран-2-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-тиолов при экспериментальном гепатите. Провели ее перерасчеты для человека с учетом коэффициента видовой чувствительности и определили, что среднеэффективная доза для человека составляет 13,87 мг/кг.

Ключевые слова: производные триазола, экспериментальный гепатит, среднеэффективная доза, пробит-анализ.

Запорожский медицинский журнал. – 2014. – №2 (83). – С. 100–102

The average effective dose of 4-amino-5-(furan-2-yl)-4Н-1,2,4-triazole-3-thiol in experimental hepatitis

I. M. Belay, E. O. Mihayluk, V. V. Parchenko, O. I. Panasenko, Ye. G. Knysh

The work presents the research of the average effective dose of 4-amino-5-(furan-2-yl)-4Н-1,2,4-triazole-3-thiol in experimental hepatitis. Recalculations conducted for the human with the sensitivity coefficient, average effective dose for human is 13,87 mg/kg.

Key words: triazole derivatives, experimental hepatitis, average effective dose, probit-analysis.

Zaporozhye medical journal 2014; №2 (83): 100–102

Проблема лікування гепатитів полягає в пошуках ефективних препаратів, що впливають на патогенетичні механізми розвитку патологічного процесу й спрямовані на відновлення функції печінки.

Скринінг нових малотоксичних і високоефективних біологічно активних сполук – важливе завдання фармацевтичної та медичної науки. Через високе розповсюдження патологій печінки серед населення України вирішили виконати пошук потенційних гепатопротекторів серед похідних 4-(алкіл, арил, гетерил)-5-(алкіл, арил, гетерил)-1,2,4-тріазолу. Відзначимо, серед цих сполук є вітчизняний препарат із гепатозахисними властивостями – тіотріазолін.

Мета роботи

Визначення середнееффективної дози 4-амино-5-(фуран-2-іл)-4Н-1,2,4-тріазол-3-тіолу (сполука 2.8) при експериментальному гепатиті.

Матеріали і методи дослідження

На підставі первинного фармакологічного скринінгу обрали сполуку 2.8, яка є 4-амино-5-(фуран-2-іл)-4Н-1,2,4-тріазол-3-тіол (схема 1).

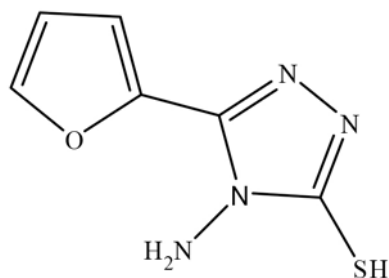


Схема 1

Для доклінічного вивчення субстанція цієї речовини напрацьована в лабораторії органічного синтезу кафедри токсикологічної та неорганічної хімії Запорізького державного медичного університету. Синтез заміщених 1,2,4-тріазолу виконали під керівництвом д. фарм. н., проф. О.І. Панасенка та д. фарм. н., проф. Є.Г. Книша.

Будова сполуки підтверджена методами елементного аналізу, ІЧ- і УФ-спектроскопії, ПМР-спектрометрії, індивідуальність сполуки – тонкошаровою хроматографією.

Дослідження виконали на 49 статевозрілих нелінійних білих щурах вагою 160–280 г. Щурів отримали з розплідника Інституту фармакології і токсикології НАМН України. Дослідження виконали дотримуючись «Правил доклінічної оцінки безпеки фармакологічних засобів (GLP)». Забій тварин виконували відповідно до «Методичних рекомендацій із виведення тварин з експерименту» під ефірним наркозом.

Досліджувану сполуку вводили в дозах 1/5, 1/10 та 1/20 від LD₅₀, яку визначали перед виконанням дослідів. Вивчення гострої токсичності виконували за експрес-методом В.Б. Прозоровського [6].

Експериментальна модель гепатиту – загальноприйнята, описана в методичних розробках за редакцією академіка АМН України О.В. Стефанова [1]. Для відтворення гострого токсичного ураження печінки використовували 50% олійний розчин тетрахлорметану в дозі 1 мл/100 г маси тіла щура внутрішньошлунково. Для запобігання загальнотоксичній дії тетрахлорметану з раціону тварин виключили продукти, що містили жири. При цьому сполуку, котру досліджували, вводили за 1 годину до та через 2 години після

Активність сполуки 2.8 залежно від величини введеної дози (n=7)

Дослідна група	Доза, мг/кг	АлАт, ммоль/год·л	Активність, %	ТБК-АП, ммоль/л	Активність, %
Інтактна група, n=7	-	1,66±0,091*		50,62±0,461*	
Контрольна група, n=7	-	8,89±0,673		85,81±0,472	
Дослідна група (спол. 2.5), n=7	1/20, 66 мг/кг	2,77±0,116*	84,65%	64,36±0,864*	60,95%
	1/10, 131 мг/кг	2,85±0,126*	83,54%	59,66±1,475*	74,31%
	1/5, 262 мг/кг	1,97±0,100*	95,71%	55,70±1,597*	85,75%

Примітка: n – кількість тварин у кожній групі досліджень.

введення тетрахлорметану. Біохімічні та функціональні показники печінки вивчали через 24 години після останнього введення тетрахлорметану.

Як біоматеріал для комплексних досліджень у рамках вирішення поставлених у роботі завдань використовували сироватку крові.

Середньоєфективну дозу (ED₅₀) перспективної сполуки при пероральному введенні визначили на підставі залежності активності сполуки від використаних доз методом пробіт-аналізу. Рівень гепатопротекторної дії сполуки визначали за здатністю зменшувати активність АлАт і впливати на рівень ТБК-АП.

Активність сполуки розраховували за формулою:

$$A = \frac{X_k - X_d}{X_k - X_i} \cdot 100\%$$

де А – активність сполуки, %;

X_к – показник контрольної групи, ммоль/л;

X – показник дослідної групи, ммоль/л;

X_і – показник інтактної групи, ммоль/л.

Перерахунок середньоєфективної дози для людини виконали за методом [7] із використанням констант біологічної активності. В основі цього методичного прийому концепція, заснована на тому, що концентрація різних речовин у крові ссавців залежить від інтенсивності протилежних процесів – надходження та елімінації. При цьому видові відмінності в дозах лікарських препаратів залежать від видової інтенсивності перебігу цих процесів. З урахуванням ряду біометричних параметрів, що визначають витривалість ссавців до хімічних речовин і деяких фармакокінетичних показників, автори [7] запропонували формулу, котра дає можливість обчислити ED₅₀ або LD₅₀ для людини:

$$D_1 = R_1 \cdot D_2 / R_2,$$

де D₁ – доза для людини;

R₁=0,45 – коефіцієнт видової чутливості для людини;

D₂ – доза для тварини;

R₂=1,89 – коефіцієнт видової чутливості для шурів.

Результати та їх обговорення

Середньоєфективну дозу сполуки при пероральному введенні визначили на підставі залежності її активності від використаних доз методом пробіт-аналізу (табл. 1) [5].

На підставі даних про відсоток ефективності сполуки залежно від величин доз розраховували середньоєфективну дозу методом пробіт-аналізу (рис. 1).

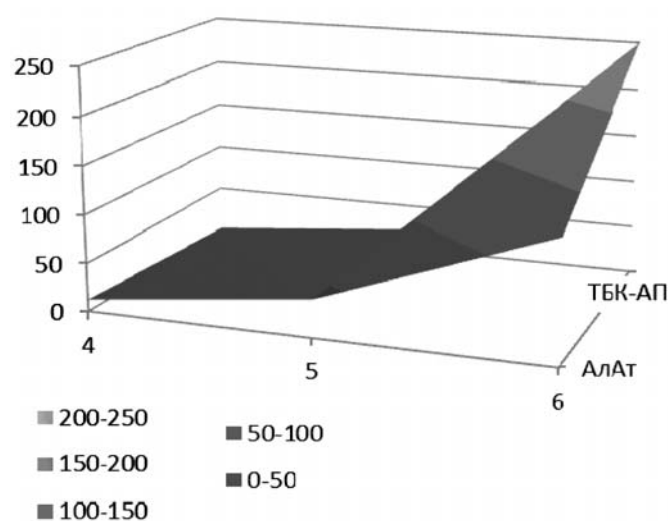


Рис. 1. Графік доз, що перетворені методом пробіт-аналізу.

Так, для досліджуваної речовини ЕД₅₀ (щодо зниження активності АлАт) становила 39,30 мг/кг, а ЕД₅₀ (щодо зниження ТБК-АП) – 23,21 мг/кг.

При перерахунку цієї дози для людини за коефіцієнтами видової чутливості отримуємо значення 5,53 мг/кг для сполуки 2.8; зважаючи, що середня маса людини становить 70 кг, добова доза дорівнюватиме 386,83 мг.

Висновки

У результаті дослідження довели ефективність 4-(алкіл, арил, гетерил)-5-(алкіл, арил, гетерил)-1,2,4-тріазолу при експериментальному токсичному гепатиті. Розраховували середньоєфективну дозу методом пробіт-аналізу та перераховували її для людини із використанням констант біологічної активності. Це допоможе в підборі режиму дозування протягом подальших фармакологічних досліджень перспективної біологічної сполуки 2.8 (4-аміно-5-(фуран-2-іл)-4Н-1,2,4-тріазол-3-тіол).

Список літератури

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-клинициста / С.Ю. Морозов // Русский медицинский журнал. – 2009. – Т. 11. – № 1. – С. 25.
3. Никитин И.Г. Гепатопротекторы: мифы и реальные возможности / И.Г. Никитин // Фарматека. – 2007. – № 13(147). – С. 14–18.
4. Полунина Т.Е. Гепатология для практического врача / Т.Е. Полунина, И.В. Маев, Е.В. Полунина; [под ред. И.В. Маева]. – М. : Авторская Академия, 2009. – 350 с.
5. Платонов А.Г. Дозовая зависимость постлучевой гибели. Рас-



- чет полудлетальной дозы ЛД50 методом пробитанализа / А.Г. Платонов, М.Я. Ахалая. – М. : МГУ, 2006. – 33 с.
6. Прозоровский В.Б. Статистическая обработка результатов фармакологических исследований / В.Б. Прозоровский // Психофармакология и биологическая наркологиия. – 2007. – Т. 7. – № 3–4. – С. 2090–2120.
 7. Рыболовлев Ю.Р. Дозирование веществ для млекопитающих по константе биологической активности / Ю.Р. Рыболовлев, Р.С. Рыболовлев // Журнал АМН СССР. – 1979. – Т. 247. – № 6. – С. 1513–1516.
 8. Ткач С.М. Эффективность и безопасность гепатопротекторов с точки зрения доказательной медицины / С.М. Ткач // Здоровье Украины. – 2009. – № 6. – С. 7–10.
 9. Donnelly KL Sources of fatty acids stored in liver and secreted via lipoproteins in patients with non-alcoholic fatty liver disease / KL Donnelly, CI Smith, SJ Schwarzenberg [et al.] // J Clin Invest. – 2005; 115(5): 1343–51.
- References**
1. Stefanov, O. V. (Ed.) (2001) *Doklinichni doslidzhenia likarskykh zasobiv [Preclinic investigation medicines: metodich rekomendation]*. Kyiv : Avicena [in Ukrainian].
 2. Morosov, S. Yu. (2009) *Gepatoprotektory v praktike vrachaklinicista [Hepatoprotectors in practic work of clinic doctor]*. *Russkij medicinskij zhurnal*, 11(1), 25 [in Russian].
 3. Nikitin, I. G. (2007) *Gepatoprotektory: mify i real'nye vozmozhnosti [Hepatoprotectors: miths and real opportunity]*. *Farmateka*, 13(147), 14–18 [in Russian].
 4. Polunina, T. Ye., Maiev, I. V. & Polunina, Ye. V. (2009) *Gepatologiya dlya prakticheskogo vracha [Hepatology for practic doctor]* / I. V. Maiev (Ed). Moscow: Avtorskaia academiia [in Russian].
 5. Platonov, A. G. & Ahalaia, M. Ya. (2006) *Dozovaya zavisimost' postluchevoj gibeli. Raschet poluletal'noj dozy LD50 metodom probitanaliza [Dose dependence of the post-radiation death. Calculation sublethal dose LD50 by probit analysis]*. Moscow: MHU [in Russian].
 6. Prozorovskij, V. B. (2007) *Statisticheskaya obrabotka rezul'tatov farmakologicheskikh issledovanij [Statistic analysis of the results of pharmacological studies]*. *Psikhofarmakologhiya i biologicheskaiya narkologhiya*, 7(3–4), 2090–2120 [in Russian].
 7. Rybolovlev, Yu. R. & Rybolovlev, R. S. (1979) *Dozirovaniye veshhestv dlya mlekopitayushhikh po konstante biologicheskoy aktivnosti [Dosing substances for mammalian constant biological activity]*. *Zhurnal AMN SSSR*, 247(6), 1513–1516 [in Russian].
 8. Tkach, S. M. (2009) *E'ffektivnost' i bezopasnost' gepatoprotektorov s tochki zreniya dokazatel'noj mediciny [Effectiveness and safety hepatoprotectors terms of evidence-based medicine]*. *Zdorov'e Ukrainy*, 6, 7–10.
 9. Donnelly, KL, Smith, CI, Schwarzenberg, SJ & [et al.] (2005) Sources of fatty acids stored in liver and secreted via lipoproteins in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *J Clin Invest*, 115(5), 1343–51.

Відомості про авторів:

Білай І.М., д. мед. н., професор, зав. каф. клінічної фармації, фармакотерапії та УЕФ ФПО, Запорізький державний медичний університет, E-mail: belay_im@mail.ru.

Михайлюк Є.О., асистент каф. клінічної фармації, фармакотерапії і УЕФ ФПО, Запорізький державний медичний університет, E-mail: eomihayluk@mail.ru.

Парченко В.В., к. фарм. н., доцент каф. токсикологічної та неорганічної хімії, Запорізький державний медичний університет.

Панасенко О.І., д. фарм. н., професор, зав. каф. токсикологічної та неорганічної хімії, Запорізький державний медичний університет.

Книш Є.Г., д. фарм. н., професор, зав. каф. управління і економіки фармації, медичного та фармацевтичного правознавства, Запорізький державний медичний університет.

Поступила в редакцию 20.01.2014 г.