

Белай И.М., Цыс А.В., Михайлюк Е.О.

ИССЛЕДОВАНИЕ ОСТРОЙ ТОКСИЧНОСТИ ПРОИЗВОДНЫХ 1,2,4-ТРИАЗОЛА НА ЛАБОРАТОРНЫХ ЖИВОТНЫХ

*Запорожский государственный медицинский университет
Кафедра клинической фармации, фармакотерапии и УЭФ
г. Запорожье, Украина*

Ключевые слова: острая токсичность, производные 1,2,4-триазола, безопасность лекарственных средств.

Резюме: В последние годы проблема безопасности лекарственных средств стала одной из самых актуальных проблем в сфере здравоохранения в мире. Целью работы было исследование острой токсичности производных 1,2,4-триазола в эксперименте на лабораторных крысах. В статье приведены современные данные по исследованию острой токсичности биологически активных веществ.

Resume: In recent years, the problem of drug safety has become one of the most actual problems in healthcare worldwide. The aim of this work was to investigate the acute toxicity of 1,2,4-triazole derivatives in the experiment on laboratory rats. The article presents modern data about studying of acute toxicity of biologically active substances.

Актуальность. В последние годы проблема безопасности лекарственных средств стала одной из самых актуальных проблем в сфере здравоохранения в мире. Это вызвано появлением множества препаратов с высокой биологической активностью. Важным показателем безопасности лекарственных средств является острая токсичность.

Острой токсичностью называется способность химических веществ, при однократном или повторном воздействии на биологические системы, вызывать их повреждение или гибель. Важной особенностью этого понятия является то, что токсический эффект может проявляться на всех уровнях организации биологического объекта – от субклеточного до популяционного. Токсическая реакция характеризуется нарушением метаболизма клеток. Оно проявляется рядом патологических изменений, включающих: нарушение энергетического обмена, нарушение гомеостаза внутриклеточного кальция, активацию свободно-радикальных процессов в клетке, нарушения процессов синтеза белка и клеточного деления, а также повреждение клеточных мембран. При этом все эти процессы тесно связаны между собой, а инициация одного нарушения запускает следующие патологии метаболизма, в конечном счете, приводя к появлению «порочного круга» [1].

В ответ на это иницируется реакция дезактивации токсина, называемая биотрансформацией. Биотрансформация протекает в две фазы. Первая – метаболическая трансформация – химическая перестройка структуры токсических веществ путем биохимических процессов (окисление, восстановление, гидролиз). Вторая фаза – синтез (конъюгация) – взаимодействие токсических веществ или продуктов их метаболической трансформации с естественно содержащимися в организме соединениями с образованием конъюгатов. В процессах конъюгации участвуют многие ферменты:

глюкуронилтрансфераза, сульфотрансфераза, трансацилаза, метилтрансферазы, глутатионил-S-трансферазы и др. [1, 3].

Одними из самых перспективных соединений в плане токсичности являются производные 1,2,4-триазола. В настоящее время, производные 1,2,4-триазола зарекомендовали себя, как вещества, обладающие широким спектром биологической активности, прежде всего антимикробными, противоопухолевыми, противовоспалительными, гиполипидемическими, гепатопротекторными и антиоксидантными свойствами, что было неоднократно подтверждено в исследованиях украинских и китайских фармакологов [7].

Следует отметить работу П.О. Губбинса (США), исследовавшего взаимодействие производных триазола (в качестве фунгицидных средств) с другими препаратами. Он отметил, что основным механизмом этого взаимодействия является печеночный цитохром P450 (CYP). Это было выявлено благодаря таким современным методам как генотипирование, усовершенствованные аналитические технологии и биоаналитические методы, которые позволяют проводить точную молекулярную идентификацию и стереохимический анализ. Данное исследование обосновывает необходимость наиболее детальной оценки острой токсичности, включая субмолекулярный уровень, при исследовании биологически активных веществ [6].

Цель: исследование острой токсичности производных 1,2,4-триазола в эксперименте на лабораторных крысах.

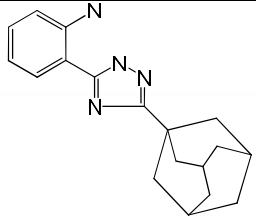
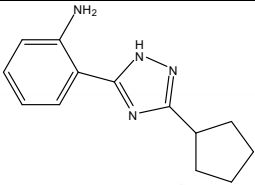
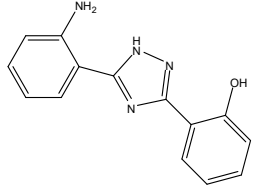
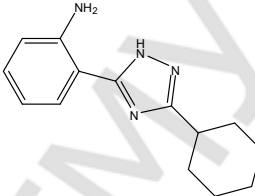
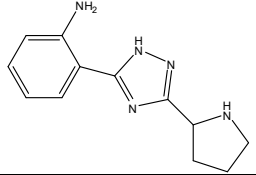
Задачи:

1. Исследовать острую токсичность производных 1,2,4-триазола.
2. Провести сравнительную оценку острой токсичности производных 1,2,4-триазола.
3. Определить вещества с максимальной и минимальной острой токсичностью среди производных 1,2,4-триазола.

Материал и методы. Объектом исследования выступали производные 1,2,4-триазола (табл. 1), синтезированные на кафедре органической и биоорганической химии Запорожского государственного медицинского университета под руководством профессора Коваленко С.И.

Таблица 1. Производные 1,2,4-триазола

Номер соединения	Структурная формула	Номер соединения	Структурная формула
1.1 ВК-32		1.6 ПК-354	
1.2 ПК-282		1.7 ПК-369	

1.3 ПК-274		1.8 ПК-370	
1.4 ПК-293		1.9 ПК-372	
1.5 ПК-297			

Эксперименты выполнялись на белых лабораторных крысах линии Вистар массой 180-220 г. Крысы были получены из питомника Государственного учреждения «Институт фармакологии и токсикологии Академии медицинских наук Украины». Животные содержались на стандартном рационе питания при естественном световом режиме «день-ночь». Исследования проводились согласно базовому документу по соблюдению правил лабораторных экспериментов «Правил доклинической оценки безопасности фармакологических средств (GLP)» [2].

При изучении острой токсичности нами был выбран табличный экспресс-метод по В.Б. Прозоровскому. В основе метода лежит предложение использовать исследуемые вещества в дозах, которые размещены по логарифмической шкале с интервалом 0,1, а все возможные достоверные результаты LD₅₀ и их погрешности рассчитаны предварительно по программе пробит-анализа [4].

Использовались 4 группы животных по 2 наблюдения в каждой с дополнительным использованием одной предыдущей и следующей дозы. Соединения вводили лабораторным животным внутривентриально с соблюдением правил асептики и антисептики в виде тонкодисперсной водной суспензии, которую стабилизировали твином-80 из расчета 0,2 мл на 50 мг вещества. Наблюдения проводились через 24 часа [2].

Результаты и их обсуждение. Исследования острой токсичности при внутривентриальном введении показали, что все вещества относятся к IV классу токсичности по классификации К.К. Сидорова [5]. Показатель LD₅₀ находился в пределах от 1060 до 3340 мг / кг.

Таблица 2. Острая токсичность производных 1,2,4-триазола при внутривентриальном введении лабораторным крысам

№	Шифр соединения	LD ₅₀ ± SLD ₅₀ , мг/кг
1.	1.1	2090±200

2.	1.2	2110±360
3.	1.3	3340±570
4.	1.4	1520±350
5.	1.5	1060±179
6.	1.6	1131±89
7.	1.7	1740±340
8.	1.8	1250±220
9.	1.9	1660±160

Наиболее токсичными оказались соединения 1.5 и 1.6 с показателем ЛД₅₀ – 1131 мг / кг. Наименее токсичным соединением оказалось вещество 1.3 с показателем ЛД₅₀ – 3340 мг / кг.

Установлено, что введение гетероциклических радикалов по третьему положению триазолового ядра приводило к снижению токсичности.

Выводы:

1. Проведение исследования острой токсичности при внутрижелудочном введении производных 1,2,4-триазолов показало, что все они являются малотоксичными веществами и относятся к IV классу токсичности по классификации К.К. Сидорова.
2. Наиболее токсичным выявились соединения 1.5 и 1.6 (2-(3-(пиролидин-2-ил)-1Н-1,2,4-триазол-5-ил) анилин), 2-(3-циклопропил-1Н-1,2,4-триазол-5-ил) анилин) с показателем ЛД₅₀ – 1131 мг / кг. Наименее токсичным соединением оказалось вещество 1.3 (2-(3-адамантил-1Н-1,2,4-триазол-5-ил) анилин) с показателем ЛД₅₀ – 3340 мг / кг.
3. Данный эксперимент показывает перспективность исследований данного класса химических веществ в дальнейших фармакологических опытах.

Литература

1. Астахова А.В. Лекарства. Неблагоприятные побочные реакции и контроль безопасности [Текст] / А. В. Астахова, В.К. Лепяхин. – 2-3 изд. испр. и доп. – М.: Эксмо, 2008. – 256 с.
2. Стефанов О.В. Доклінічні дослідження лікарських засобів: методичні рекомендації [Текст] / О.В. Стефанов – К.: Авіцена, 2001. - 528 с.
3. Дроговоз С.М. Побочное действие лекарств: учебник-справочник [Текст] / С.М. Дроговоз. – Х.: «СИМ», 2011. – 480 с.
4. Прозоровский В.Б. Статистическая обработка результатов фармакологических исследований [Текст] / В.Б. Прозоровский // Психофармакология и биологическая наркология. – 2007. – Т. 7. – Вып. 3–4. – С. 2090–2120.
5. Сидоров К.К. Токсикология новых промышленных химических веществ [Текст] / К.К. Сидоров. – М.: Медицина, 1973. - Вып. 3. - 47 с.
6. Gubbins P. O. Triazole antifungal agents drug-drug interactions involving hepatic cytochrome P450 / P.O. Gubbins // Expert Opin Drug Metab Toxicol. – 2011. – № 7(11). – P. 1411-1429.
7. Sahu J.K., Ganguly S., Kaushik A. Triazoles: a valuable insight into recent developments and biological activities / J.K. Sahu, S. Ganguly, A. Kaushik // Chin J Nat Med. – 2013. – № 11(5). – P. 456-465.