

УДК 615.31:547.792]:616.36-08

<https://doi.org/10.24959/ubphj.18.178>

А. М. Рудь, А. Г. Каплаушенко, Є. С. Пругло, Ю. Г. Самелюк, Ю. С. Фролова

*Запорізький державний медичний університет*

## ГЕПАТОПРОТЕКТОРНА АКТИВНІСТЬ ПОХІДНИХ 1,2,4-ТРИАЗОЛ-3-ТІОНУ, ЯКІ МІСТЯТЬ ЗА С<sup>5</sup> АТОМОМ ВУГЛЕЦЮ ГІДРОКСИ(ФЕНІЛ)МЕТИЛЬНИЙ ЗАМІСНИК

**Актуальність.** Актуальність створення лікарських засобів з високою ефективністю і низькою вартістю для профілактики і лікування захворювань травної системи є безперечною. Нами проведено аналіз ряду робіт, в яких проводилися дослідження гепатопротекторної дії похідних 1,2,4-триазолу, які проявляли високі показники гепатозахисної дії. Тому пошук гепатопротекторів в ряду похідних 1,2,4-триазолу має не тільки теоретичну, а й практичну значимість.

**Мета роботи.** Метою нашої роботи було дослідження вперше синтезованих похідних 1,2,4-триазол-3-тіонів, що містять по С<sup>5</sup> атому вуглецю замісники в умовах тетрахлорметанового гепатиту.

**Матеріали та методи.** Для моделювання токсичного гепатиту був використаний гепатотоксичний ксенобіотик – тетрахлорметан. Вивчення біохімічних показників стану печінки проводили через 24 години після останнього введення тетрахлорметану. Здатність досліджуваних сполук до відновлення цілісності мембран гепатоцитів визначали по антицитолітичній дії (зниження активності аланінамінотрансферази (АлАТ), аспаратамінотрансферази (АсАТ)).

**Результати та їх обговорення.** За результатами дослідження було встановлено, що серед 43 досліджуваних сполук 5 здатні забезпечувати виживання на рівні 85,71 %. Таким чином, серед досліджуваних речовин ефективною слід вважати сполуку **2c**, яка сприяла 85,71 % виживання піддослідних тварин і зниження рівня АлАТ на 33,33 % і АсАТ на 34,33 % відповідно. При цьому спостерігалася дуже слабка зворотна залежність вищевказаних показників ( $r = -0,31$ ).

**Висновки.** В ході дослідження встановлені деякі закономірності хімічної будови, що залежать від гепатопротекторної дії похідних 1,2,4-триазолу, зокрема виживаність піддослідних тварин знижувалася при введенні з N<sup>4</sup> атомом азоту фенільного замісника вихідних тіонів.

**Ключові слова:** похідні 1,2,4-триазолу; гепатопротекторна активність; тетрахлорметан; аланінаміно-трансфераза; аспаратамінотрансфераза

A. M. Rud', A. G. Kaplaushenko, Ye. S. Pruglo, Yu. G. Sameliuk, Yu. S. Frolova

### Hepatoprotective activity of 1,2,4-triazole-3-thione derivatives, which contains on C<sup>5</sup> atomic carbon hydroxy(phenyl)methyl dependent

**Topicality.** Actually it is very important to create highly effective but relatively inexpensive medications for the prevention and treatment of the digestive system diseases. It would be appropriate to mention that we carried out an analysis of studies and examined hepatoprotective effects of 1,2,4-triazole derivatives, high rates of hepatoprotective effects were detected. Therefore, the search for hepatoprotectors in the series of 1,2,4-triazole derivatives has not only theoretical but also practical significance.

**Aim.** To study the first synthesized derivatives of 1,2,4-triazole-3-thione, containing substituents on C<sup>5</sup> by carbon atom in conditions of tetrachormethane hepatitis.

**Materials and methods.** To model toxic hepatitis, a hepatotoxic xenobiotic, carbon tetrachloride, was used. The study of liver biochemical indicators was carried out in 24 hours later after the last injection of carbon tetrachloride. The ability of test compounds to restore the integrity of hepatocyte membranes was determined by anti-cytolytic effect (Alanine Aminotransferase (ALT), Aspartate Aminotransferase (AST) activity decrease). According to the results of the study, it was found that among 43 test compounds, 5 are able to prevent survival at 85.71 %.

**Results and discussion.** Thus, among the substances studied, compound **2c**, which contributed 85.71 % of the survival of the experimental animals and decrease 33.43 % in ALT and 34.33 % in AST. In this case a very weak inverse dependence of the above was observed ( $r = -0.31$ ).

**Conclusions.** As a result, some chemical structure patterns of the hepatoprotective action of 1,2,4-triazole derivatives were established, so the survival of the experimental animals decreased with the introduction of a phenyl substituent of the starting thiones with N<sup>4</sup>.

**Key words:** 1,2,4-triazole derivatives; hepatoprotective activity; carbontetrachloride; Alanine Aminotransferase; Aspartate Aminotransferase

A. M. Rud', A. G. Kaplaushenko, E. S. Pruglo, Yu. G. Sameliuk, Yu. S. Frolova

### Гепатопротекторная активность производных 1,2,4-триазол-3-тиона, которые содержат по С<sup>5</sup> атому углерода гидрокси(фенил)метильный заместитель

**Актуальность.** Актуальность создания лекарственных средств с высокой эффективностью и низкой стоимостью для профилактики и лечения заболеваний пищеварительной системы является бесспорной. Нами проведен анализ ряда работ, в которых проводились исследования гепатопротекторного действия производных 1,2,4-триазола, и поэтому поиск гепатопротекторов в ряду производных 1,2,4-триазола имеет не только теоретическую, но и практическую значимость.

**Цель работы.** Целью нашей работы было исследование впервые синтезированных производных 1,2,4-триазол-3-тиона, содержащих по С<sup>5</sup> атому углерода заместители в условиях тетрахлорметанового гепатита.

**Материалы и методы.** Для моделирования токсического гепатита был использован гепатотоксический ксенобиотик – тетрахлорметан. Изучение биохимических показателей состояния печени проводили через 24 ч после последнего введения тетрахлорметана. Способность исследуемых соединений к восстановлению целостности мембран гепатоцитов определяли по антицитолитическому действию (снижение активности аланинаминотрансферазы (АлАТ), аспартатаминотрансферазы (АсАТ)).

**Результаты и их обсуждение.** По результатам исследования было установлено, что среди 43 исследуемых соединений 5 способны содействовать выживанию на уровне 85,71 %. Таким образом, среди исследуемых веществ эффективным следует считать соединение **2с**, которое способствовало 85,71 % выживаемости подопытных животных и снижению уровня АлАТ на 33,33 % и АсАТ на 34,33 % соответственно. При этом наблюдалась очень слабая обратная зависимость вышеуказанных показателей ( $r = -0,31$ ).

**Выводы.** В ходе исследования установлены некоторые закономерности химического строения, зависящие от гепатопротекторного действия производных 1,2,4-триазола; так выживаемость подопытных животных снижалась при введении с N<sup>4</sup> атомом азота фенильного заместителя исходных тионов.

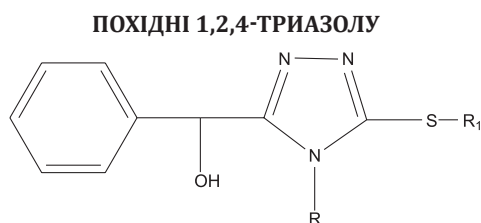
**Ключевые слова:** производные 1,2,4-триазола; гепатопротекторная активность; тетрахлорметан; аланинаминотрансфераза; аспартатаминотрансфераза

## ВСТУП

Актуальність створення лікарських засобів з високою ефективністю та низькою вартістю для профілактики і лікування захворювань гепатобіліарної системи є беззаперечною, оскільки, незважаючи на численні дослідження та пошук нових речовин, здатних коригувати печінковий гомеостаз, ефективні вітчизняні гепатопротектори відсутні [1-3].

Варто зазначити, що є ряд робіт, в яких проводились дослідження гепатопротекторної дії похідних 1,2,4-триазолу, що проявляли високі показники гепатозахисної дії [2, 4, 5]. Тому пошук гепатопротекторів у ряду похідних 1,2,4-триазолу має не лише теоретичну, а й практичну значимість.

Таблица 1



Сполука	R	R <sub>1</sub>
<b>1</b>	2	3
<b>1a</b>	CH <sub>3</sub>	H
<b>1b</b>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H
<b>1c</b>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	H
<b>2a</b>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> -CN
<b>2b</b>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> -C <sub>7</sub> H <sub>4</sub> N
<b>2c</b>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	CH <sub>2</sub> -CN
<b>2d</b>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	CH <sub>2</sub> -C <sub>2</sub> H <sub>2</sub> N
<b>2e</b>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	CH <sub>2</sub> -C <sub>7</sub> H <sub>4</sub> N
<b>2f</b>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	CH <sub>2</sub> -C <sub>7</sub> H <sub>4</sub> N
<b>3a</b>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> -COOH
<b>3b</b>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> COOH-2
<b>3c</b>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	CH <sub>2</sub> -COOH
<b>3d</b>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	CH <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> COOH-3
<b>4a</b>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> -COOC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>
<b>4b</b>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> -COOC <sub>4</sub> H <sub>9</sub>

**Мета** досліджень випробування вперше синтезованих похідних 1,2,4-триазол-3-тиону, які містять за С<sup>5</sup> атомом вуглецю замісник за умов тетрахлорметанового гепатиту.

## МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

В якості об'єкту досліджень були використані похідні 1,2,4-триазолу (табл. 1), будова яких підтверджена фізико-хімічними методами.

Температуру плавлення визначили капілярним способом (2.2.14) на приладі ПТП (М). Елементний склад сполук встановлювали на елементному аналізаторі Elementar Vario L cube (CHNS) (стандарт – сульфаніламід).

Продовження табл. 1

1	2	3
<b>4c</b>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	CH <sub>2</sub> -COOC <sub>3</sub> H <sub>7</sub>
<b>4d</b>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	CH <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> COOCH <sub>3</sub> -3
<b>5a</b>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> -COONHCH <sub>3</sub>
<b>5b</b>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> -COOK
<b>5c</b>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> -COOC <sub>5</sub> H <sub>12</sub> N
<b>5d</b>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> -COOC <sub>4</sub> H <sub>10</sub> NO
<b>5e</b>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> COOC <sub>5</sub> H <sub>12</sub> N-3
<b>5f</b>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	CH <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> COONa-3
<b>5g</b>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	CH <sub>2</sub> -COOC <sub>5</sub> H <sub>12</sub> N
<b>5h</b>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	CH <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> COOK-3
<b>6a</b>	CH <sub>3</sub>	-CH <sub>2</sub> -C(O)-NH-NH <sub>2</sub>
<b>6b</b>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	-CH <sub>2</sub> -C(O)-NH-NH <sub>2</sub>
<b>6c</b>	C <sub>6</sub> H <sub>7</sub>	-CH <sub>2</sub> -C(O)-NH-NH <sub>2</sub>
<b>7a</b>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	COOC <sub>5</sub> H <sub>12</sub> N
<b>7b</b>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	COOC <sub>4</sub> H <sub>10</sub> NO
<b>7c</b>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> COOC <sub>5</sub> H <sub>12</sub> N-3

<b>8a</b>	CH <sub>3</sub>	C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>
<b>8b</b>	CH <sub>3</sub>	C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>
<b>8c</b>	CH <sub>3</sub>	C <sub>5</sub> H <sub>11</sub>

<sup>1</sup>H-спектри встановлювали з використанням таблеток калію броміду і записували на спектрофотометрі Specord 200 в ділянці 4000-5000 см<sup>-1</sup>. <sup>1</sup>H ПМР-спектри сполук записували за допомогою спектрометра Varian Mercury VX-200, розчинник – DMSO-d<sub>6</sub>, внутрішній стандарт – тетраметилсилан (TMS).

Індивідуальність синтезованих сполук підтверджено за допомогою тонкошарової та рідинної хроматографії. Хромато-мас-спектральні дослідження здійснювали на рідинному хроматографі Agilent 1260 Infinity HPLC з обладнанням мас-спектрометром Agilent 6120 (іонізація в електроспрєї (ESI)).

Для моделювання токсичного гепатиту був використаний гепатотоксичний ксенобіотик – тетрахлорметан.

Для відтворення гострого токсичного ураження печінки тетрахлорметан вводили у вигляді 50 % олійного розчину щурам – 1 мл на 100 г маси тіла щура внутрішньошлунково. Речовини і препарат порівняння вводили за 1 год до і через 2 год після введення отрути [6-9].

Вивчення біохімічних показників стану печінки проводили через 24 год після останнього введення тетрахлорметану. За даної модельної патології печінки спостерігається загибель тварин, тому одним із критеріїв гепатопротекторного ефекту був відсоток виживання тварин.

Здатність досліджуваних сполук до відновлення цілісності мембран гепатоцитів визначали за антицитолітичною дією (зниження активності аланінамінотрансферази (АлАТ), аспартатамінотрансферази (АсАТ)).

Активність АлАТ та АсАТ визначали за допомогою діагностичних наборів фірми Corning.

Отримані дані оброблені статистично за допомогою стандартного пакету програм Microsoft Office 2010. Для незалежних вибірок розрахована середня арифметична – M, стандартна помилка середньої арифметичної – m, а рівень статистичної значущості відмінностей результатів досліджень за допомогою t-критерію Стьюдента для незалежних вибірок. Проведено кореляційний аналіз залежності показників рівня АлАТ та АсАТ за умов застосування похідних 1,2,4-триазолу за допомогою коефіцієнта кореляції Пірсона – r [10].

## РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

За результатами дослідження було встановлено, що серед 43 досліджуваних сполук 5 здатні сприяти виживанню на рівні 85,71 % (сполуки **2a**, **2c**, **3d**, **6c**, **8c**), тоді як введення референс-препарату тіотриазоліну приводило до виживаності на рівні 42,86-57,14 % (табл. 2).

Слід зазначити, що тіотриазолін знижує рівень аланінаспартатамінотрансферази на 61,81 %, а аспартатамінотрансферази – на 51,21 %.

Таким чином, серед досліджуваних речовин найефективнішою слід вважати сполуку **2c**, яка сприяла 85,71 % виживання дослідних тварин та зниженню рівня АлАТ на 33,33 % та АсАТ на 34,33 % відповід-

но. При цьому спостерігалась дуже слабка зворотна залежність вищевказаних показників (r = -0.31).

Привертають увагу дані показників сполуки **2a**, які сприяли виживанню досліджених тварин на рівні 85,71 %, що супроводжувалось зниженням АлАТ на рівні 30,58 % та 18,47 % АсАТ. При цьому відмічалась досить висока пряма залежність рівня АлАТ від АсАТ (r = 0,79), що описується функцією  $y = 1,29 + 0,865x$ , розрахованою методом найменших квадратів (рис. 1a). Що стосується референс-препарату тіотриазоліну, то відмічалась середня пряма залежність рівня АлАТ від АсАТ (r = 0,615), яка описується функцією  $y = 0,755 - 0,018x$  (рис. 1б).

Варто відмітити, що при впливі сполук **1a**, **1b**, **3b** виживання в дослідних групах складало 71,43 %, що перевищує за вказаними показниками референс-препарат тіотриазолін, а рівень цитолітичних ферментів знаходиться в межах 4,27-10,17 ммоль/л × год (для АлАТ) та 4,16-9,88 ммоль/л × год (для АсАТ). За результатами розрахунків кореляції Пірсона для сполуки **1a** було встановлено високу пряму залежність рівня ферментів АлАТ та АсАТ (r = 0,79) та незначну зворотну залежність сполуки **3b** (r = -0,38).

За даними експериментальних досліджень встановлено, що виживаємість тварин контрольної групи зі змодельованим токсичним гепатитом без лікування становила в межах від 28,57-42,86 %.

Досить цікавою на наш погляд є сполука **5h**, яка сприяла 57,14 % виживаємість дослідних тварин та знижувала рівень цитолітичних ферментів до 4,27 ммоль/л × год для АлАТ та 4,16 ммоль/л × год для АсАТ, що не поступається за вказаними показниками референс-препарату тіотриазоліну.

Ефективно знижувався рівень АлАТ та АсАТ за умов застосування сполуки **5a** та **7c**, проте виживаємість була на рівні 28,57 %.

Зважаючи на все вищевказане, цікаво провести довготривалі дослідження сполуки **7c**, яка сприяла високій виживаємість тварин (87,71 %) при досить високих показниках рівня АлАТ та АсАТ.

Наступним етапом проведення дослідження був аналіз залежності синтезованих сполук від їх хімічної будови та гепатопротекторної дії.

Так, було встановлено, що виживаємість дослідних тварин знижувалась при введенні за N4 атомом нітрогену фенільного замісника вихідних тіонів.

Проте, що стосується 3-тіокарбонічних кислот, то введення за N4 положенням ядра 1,2,4-триазолу атома нітрогену метильного радикалу збільшувало вміст АлАТ та знижувало виживаємість щурів за умов токсичного гепатиту (14,29 %).

Доречно відмітити, що всі досліджувані тварини, які отримували етиловий естер **4a**, загинули.

А бутиловий естер, який також містить за N4 атомом нітрогену метильний замісник, приводить до 14,29 % виживаності, що менше в порівнянні з показниками контрольної групи.

Таблиця 2

**ПОКАЗНИКИ ВИЖИВАЄМОСТІ ТА ЦИТОЛІТИЧНИХ ФЕРМЕНТІВ У ЩУРІВ З ТОКСИЧНИМ  
ГЕПАТИТОМ ЗА УМОВ ЗАСТОСУВАННЯ ПОХІДНИХ 1,2,4-ТРИАЗОЛУ (n = 7)**

Група/Сполука	Кількість тварин, що вижили	Показник, M ± m		
		виживаемість, % (n = 7)	АлАТ, ммоль/год·л	АсАТ, ммоль/год·л
Контрольна патологія	3	42,86 ± 20,20	11,19 ± 0,92	9,82 ± 1,20
Тіотриазолін	4	57,14 ± 20,20	5,74 ± 0,49*	4,30 ± 0,66
<b>1a</b>	5	71,43 ± 18,44	9,61 ± 4,57	9,68 ± 1,38
<b>1b</b>	5	71,43 ± 18,44	5,00 ± 1,02*	9,88 ± 1,17
<b>1c</b>	1	14,29 ± 14,29	7,86 ± 0	11,68 ± 0
<b>2a</b>	6	85,71 ± 14,29	7,77 ± 1,31	8,01 ± 1,43
<b>2b</b>	2	28,57 ± 18,44	4,49 ± 1,80	8,84 ± 1,35
<b>2c</b>	6	85,71 ± 14,29	7,46 ± ,91*	6,45 ± 1,43
<b>2d</b>	5	57,14 ± 20,20	7,57 ± 1,36	6,03 ± 0,36
<b>2e</b>	3	42,86 ± 20,20	5,46 ± 0,65*	10,91 ± 2,10
<b>2f</b>	3	42,86 ± 20,20	9,09 ± 1,41	8,00 ± 0,42
Контрольна патологія	3	42,86 ± 20,20	10,17 ± 1,21	9,11 ± 0,62
Тіотриазолін	4	57,14 ± 20,20	5,18 ± 0,55	5,58 ± 0,75
<b>3a</b>	1	14,29 ± 14,29	11,86 ± 0	3,66 ± 0
<b>3b</b>	5	71,43 ± 18,44	8,69 ± 2,17	8,22 ± 1,46
<b>3c</b>	3	42,86 ± 20,20	7,58 ± 1,42	8,27 ± 2,05
<b>3d</b>	6	85,71 ± 14,29	6,59 ± 0,74	8,24 ± 1,11
<b>4a</b>	0	0 ± 0	-	-
<b>4b</b>	1	14,29 ± 14,29	11,92 ± 0	9,03 ± 0
<b>4c</b>	3	42,86 ± 20,20	8,95 ± 0,62	8,35 ± 2,09
<b>4d</b>	3	42,86 ± 20,20	7,32 ± 1,10	6,46 ± 1,21
Контрольна патологія	2	28,57 ± 18,44	11,38 ± 0,75	10,77 ± 0,10
Тіотриазолін	3	42,86 ± 20,20	3,67 ± 0,73	6,22 ± 1,23
<b>5a</b>	2	28,57 ± 18,44	5,12 ± 0,41	4,23 ± 0,28
<b>5b</b>	2	28,57 ± 18,44	9,52 ± 1,70	5,20 ± 0,73
<b>5c</b>	4	57,14 ± 20,20	10,17 ± 1,42	4,24 ± 0,64
<b>5d</b>	2	28,57 ± 18,44	4,97 ± 1,89	9,86 ± 3,82
<b>5e</b>	2	28,57 ± 18,44	11,66 ± 1,17	9,52 ± 3,66
<b>5f</b>	2	28,57 ± 18,44	10,33 ± 1,89	7,81 ± 1,47
<b>5g</b>	1	14,29 ± 14,29	10,8 ± 0	7,16 ± 0
<b>5h</b>	4	57,14 ± 20,20	4,27 ± 0,51	4,16 ± 0,32
Контрольна патологія	3	42,86 ± 20,20	9,52 ± 1,29	10,71 ± 0,39
Тіотриазолін	4	57,14 ± 20,20	4,49 ± 0,62	5,73 ± 0,39
<b>6a</b>	3	42,86 ± 20,20	9,19 ± 3,09	6,10 ± 0,79
<b>6b</b>	4	57,14 ± 20,20	9,16 ± 1,36	8,25 ± 2,06
<b>6c</b>	6	87,71 ± 14,29	9,45 ± 1,14	7,15 ± 1,54
<b>7a</b>	3	42,86 ± 20,20	9,15 ± 2,46	7,52 ± 2,48
<b>7b</b>	3	42,86 ± 20,20	6,65 ± 1,10	8,25 ± 1,87
<b>7c</b>	2	28,57 ± 18,44	5,99 ± 0,39	3,55 ± 0,41
Контрольна патологія	2	28,57 ± 18,44	11,08 ± 0,45	9,15 ± 0,44
Тіотриазолін	4	57,14 ± 20,20	5,02 ± 0,77	4,97 ± 0,40
<b>8a</b>	3	42,80 ± 20,20	11,52 ± 1,45	6,14 ± 0,41
<b>8b</b>	2	28,57 ± 18,44	9,65 ± 1,95	9,74 ± 1,78
<b>8c</b>	6	85,71 ± 14,29	6,97 ± 0,60	9,78 ± 1,28

Примітки: \* - значення статистично значиме відносно контрольної групи (p < 0,05); n - вибіркова сукупність дослідної групи тварин.



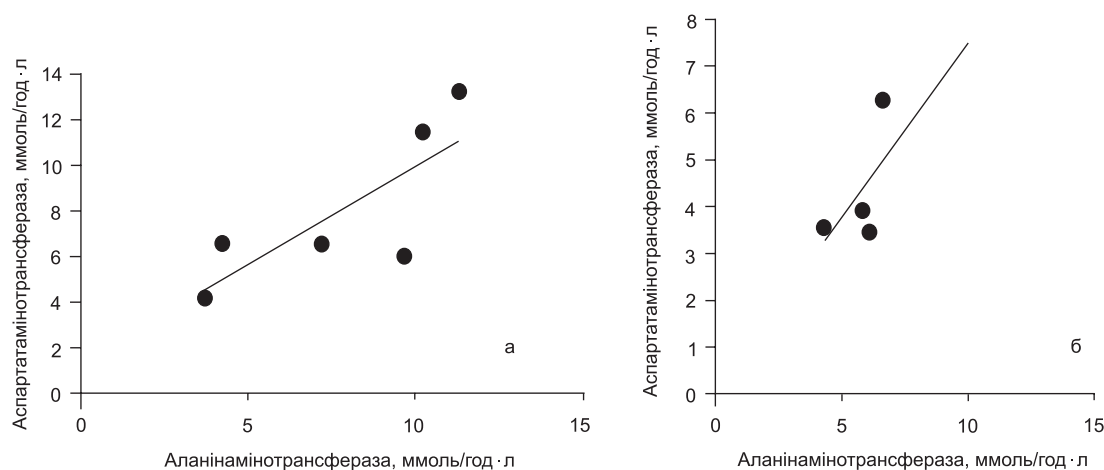


Рис. Залежність рівня АлАТ від АсАТ для РАН-23 (а) та тіотриазоліну (б)

Вищими показниками виживаємості характеризувалися сполуки **4c** та **4d**, при цьому рівень АлАТ і АсАТ був нижчим у естеру **4d**, який містить за N4 атомом нітрогену фенільний замісник.

Досить активними в плані виживання були нітрили **2c** та **5a**, застосування яких приводило до 85,74 % виживання.

Розглядаючи вживані солі похідних 2-((5-(гідрокси(феніл)метил)-4R-4H-1,2,4-триазол-3-іл)тіо)оцтової кислоти виявлено низьку здатність використуваних сполук підвищувати виживаємість, показники яких були на рівні 28,57 %.

Децю вищу виживаємість відмічали у морфолінієвої та піперидинієвої солі 2-((5-(гідрокси(феніл)метил)-4-феніл-4H-1,2,4-триазол-3-іл)тіо)оцтової кислоти (**7a**, **7b**), що містять за N4 атомом нітрогену фенільний замісник з показником виживаємості 42, 86 %.

Виключенням були піперидинієва сіль 2-((5-(гідрокси(феніл)метил)-4R-4H-1,2,4-триазол-3-іл)тіо)оцтової кислоти **5c**, що містить за N4 атомом нітрогену метильний радикал, та калієва сіль 2-((5-(гідрокси(феніл)метил)-4-етил-4H-1,2,4-триазол-3-іл)тіо)оцтової кислоти **5h**.

При цьому сполука **5c** володіла високою здатністю знижувати рівень АлАТ та АсАТ до рівня 4,27 та 4,16 ммоль/л × год відповідно, а величина кореляції Пірсона становила  $r = -0,48$ , що характеризується як слабка сила зв'язку між відповідними показниками.

#### ВИСНОВКИ

1. Похідні 1,2,4-триазолу є перспективним класом сполук для пошуку ефективних гепатопротекторів, що мітять за C5 атомом карбону ядра триазолу гідрокси(феніл)метильний замісник.
2. Найефективнішою слід вважати сполуку **2c**, яка сприяла 85,71 % виживанню дослідних тварин та зниженню рівня АлАТ на 33,33 % та АсАТ на 34,33 % відповідно.
3. Встановлені деякі закономірності хімічної будови, що залежать від гепатозахисної дії похідних 1,2,4-триазолу; так виживаємість дослідних тварин знижувалась при введенні за N4 атомом нітрогену фенільного замісника вихідних тіонів.
4. Найактивнішими в плані виживання були нітрили **2c** та **5a**, застосування яких приводило до 85,74 % виживання.

**Конфлікт інтересів:** відсутній.

#### ПЕРЕЛІК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ ІНФОРМАЦІЇ

1. Матяшова, Н. О. Аналіз асортименту та соціально-економічної доступності гепатопротекторів в Україні / Н. О. Матяшова, О. В. Ткачова // Клін. фармація. – 2017. – Т. 21, № 1. – С. 25–28. <https://doi.org/10.24959/cphj.17.1417>
2. Михайлюк, Є. О. Фармакологічна активність нових похідних 4-R-5-(алкіл-, арил-, гетерил-)-1,2,4-триазолу при експериментальному токсичному гепатиті : автореф. дис. канд. фармац. наук. – Запоріжжя, 2015. – 22 с.
3. Попович, В. П. Тенденції ринку гепатопротекторів в Україні / В. П. Попович, Б. П. Громовик, П. В. Глуховський // Акт. питання фарм. і мед. науки та практики. – 2012. – № 1 (8). – С. 95–99.
4. Фармакологічні дослідження 4-аміно-5-фуран-2-іл-4H-1,2,4-триазол-3-тіолу при парацетамоловому гепатиті / І. Білай, Є. Михайлюк та ін. // УБФЖ. – 2014. – № 3 (32). – С. 60–62.
5. Rajasekaran, A. Synthesis and evaluation of hepatoprotective activity of some new mannich bases bearing benzotriazole moiety / A. Rajasekaran, M. Periyasamy // J. Chil. Chem. Soc. – 2010. – Vol. 55, No. 3. – P. 366–370. <https://doi.org/10.4067/s0717-97072010000300021>
6. Губський, Ю. І. АТФ-азная активність митохондрий печені крыс при остром отравлении тетрахлолорметаном // Укр. биохим. журн. – 1982. – Т. 54 (1). – С. 46–50.
7. Доклінічні дослідження лікарських засобів: метод. рек. / за ред. член-кор. НАМН України О. В. Стефанова. – К. : Авіценна, 2001 р. – 528 с.
8. Поздняков, В. С. Изменение функционального состояния у крыс при воздействии четыреххлористого углерода / В. С. Поздняков, Н. Г. Иванов // Токсикол. новых промышленных хим. веществ. – М.: Медицина, 1979. – С. 87–90.
9. Reitmann, S. Calcimetric method for the determination of berum and glutamaniepyruvis transaminases / S. Reitmann, S. A. Frankel // Am. Clin. Pathol. – 1957. – Vol. 28. – P. 56–59. <https://doi.org/10.1093/ajcp/28.1.56>
10. Вуколов, Э. А. Основы статистического анализа. Практикум по статистическим методам и исследованию операций с использованием пакетов STATISTICA и EXCEL : учеб. пособ. – М. : Форум, 2008. – 464 с.

## REFERENCES

1. Matyashova, N. A., & Tkachova, O. V. (2017). Analysis of the range and social and economic availability of hepatoprotectors in Ukraine. *Klinična Farmaciā, 21* (1), 25–28. <https://doi.org/10.24959/cphj.17.1417>
2. Mykhailiuk, Ye. O. (2015). Farmakolohichna aktyvnist novykh pokhidnykh 4-R-5-(alkil-,aryl-, heteryl-)-1,2,4-triazolu pry eksperymentalnomu toksychnomu hepatyti. *Extended abstract of candidate's thesis*. Zaporizhzhia, 22.
3. Popovych, V. P., Hromovych, B. P., Hlukhovskiy, P. V. (2012). *Aktualni pytannia farmatsevtichnoi i medychnoi nauky ta praktyky, 1* (8), 95–99.
4. Bilai, I., Mykhailiuk, Ye., Parchenko, V., Panasenko, O., Knysh, Ye. (2014). *Ukraїns'kij biofarmaceutičnij žurnal, 3* (32), 60–62.
5. Rajasekaran, A., & Periyasamy, M. (2010). Synthesis and evaluation of hepatoprotective activity of some new mannich bases bearing benzotriazole moiety. *Journal of the Chilean Chemical Society, 55*(3), 366–370. <https://doi.org/10.4067/s0717-97072010000300021>
6. Gubskii, Iu. I. (1982). *Ukraїns'kii biokhimičeskii žurnal, 54* (1), 46–50.
7. Stefanov, O. V. (2001). *Doklinični doslidzhennya likars'kikh zasobiv*. Kyiv: Avitsena, 528.
8. Pozdniakov, B. C., Ivanov, N. G. (1979). *Toksikologija novykh promyshlennykh khim. veshchestv*. M.: Meditsina, 87–90.
9. Reitman, S., & Frankel, S. (1957). A Colorimetric Method for the Determination of Serum Glutamic Oxalacetic and Glutamic Pyruvic Transaminases. *American Journal of Clinical Pathology, 28*(1), 56–63. <https://doi.org/10.1093/ajcp/28.1.56>
10. Vukolov, E. A. (2008). *Osnovy statističeskogo analiza. Praktikum po statističeskim metodam i issledovaniiuoperacii s ispolzovaniempaketov STATISTICA i EXCEL : uchebnoe posobie*. M.: Forum, 464.

**Відомості про авторів:**

Рудь А. М., заочний аспірант кафедри фізикоїдної хімії, Запорізький державний медичний університет. E-mail: adelyrud@gmail.com

Каплаушенко А. Г., д-р фарм. наук, доцент, завідувач кафедри фізикоїдної хімії, Запорізький державний медичний університет.

E-mail: kaplaushenko@ukr.net. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3704-5539>

Пруголо Є. С., канд. фарм. наук, доцент кафедри клінічної фармації, фармакотерапії та УЕФ ФПО, Запорізький державний медичний університет. E-mail: pruglo@i.ua. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4705-7261>

Самелюк Ю. Г., канд. фарм. наук, асистент кафедри фізикоїдної хімії, Запорізький державний медичний університет.

E-mail: sameluk\_yurii@ukr.net. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8675-5081>

Фролова Ю. С., асистент кафедри фізикоїдної хімії, Запорізький державний медичний університет. E-mail: yuliia\_hulina@ukr.net

**Information about authors:**

Rud A. M., Aspirant, Physical and Colloidal Chemistry Department, Zaporizhzhia State Medical University. E-mail: adelyrud@gmail.com

Kaplaushenko A. G., Dr.hab., Head of the Physical and Colloidal chemistry Department, Zaporizhzhia State Medical University.

E-mail: kaplaushenko@ukr.net. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3704-5539>

Pruglo Ye. S., Ph.D., Associate Professor, Department of Clinical Pharmacy, Pharmacotherapy and MFE of FPE, Zaporizhzhia State Medical University. E-mail: pruglo@i.ua. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4705-7261>

Sameliuk Yu. G., Teaching Assistant, Physical and Colloidal Chemistry Department, Zaporizhzhia State Medical University.

E-mail: sameluk\_yurii@ukr.net. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8675-5081>

Frolova Yu. S., Teaching Assistant, Physical and Colloidal Chemistry Department, Zaporizhzhia State Medical University. E-mail: yuliia\_hulina@ukr.net

**Сведения об авторах:**

Рудь А. Н., заочный аспирант кафедры физикоїдной химии, Запорожский государственный медицинский университет.

E-mail: adelyrud@gmail.com

Каплаушенко А. Г., д-р фарм. наук, доцент, заведующий кафедрой физикоїдной химии, Запорожский государственный медицинский университет. E-mail: kaplaushenko@ukr.net. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3704-5539>

Пруголо Е. С., канд. фарм. наук, доцент кафедры клинической фармации, фармакотерапии и УЭФ ФПО, Запорожский государственный медицинский университет. E-mail: pruglo@i.ua. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4705-7261>

Самелюк Ю. Г., канд. фарм. наук, ассистент кафедры физикоїдной химии, Запорожский государственный медицинский университет.

E-mail: sameluk\_yurii@ukr.net. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8675-5081>

Фролова Ю. С., ассистент кафедры физикоїдной химии, Запорожский государственный медицинский университет.

E-mail: yuliia\_hulina@ukr.net

Надійшла до редакції 10.07.2018 р.