

І. М. Білай¹, Є. О. Михайлюк¹, О. В. Цис¹, К. П. Шабельник¹,
С. І. Коваленко¹, А. О. Остапенко²

Аналгетична активність похідних 1,2,4-тріазолу на етапі первинного фармакологічного скринінгу

¹Запорізький державний медичний університет

²Державний заклад «Запорізька медична академія післядипломної освіти
Міністерства охорони здоров'я України»

Ключові слова: аналгетична активність,
похідні 1,2,4-тріазолу

Проблема болю та аналгезії займає одне з центральних місць у сучасній медицині й є предметом широкомасштабних мультидисциплінарних досліджень. Біль це не тільки симптом багатьох гострих і хронічних захворювань, але й складний психофізіологічний феномен, який долучає механізми регуляції та формування емоцій, моторні, гуморальні та гемодинамічні реакції. Лікування більового синдрому – одна з найскладніших проблем, що стосується багатьох областей клінічної медицини. Специфічна фармакологічна корекція болю здійснюється препаратами груп наркотичних і ненаркотичних аналгетиків (ННА) і нестероїдних протизапальних препаратів (НПЗП). Наркотичні аналгетики (НА) проявляють виражену центральну аналгетичну дію, що дозволяє використовувати їх для лікування болю високої інтенсивності, небезпечного для життя людини. У дії ННА і НПЗП переважає периферична аналгетична дія, за рахунок якої препарати цієї групи ефективні при болях помірної інтенсивності, безпечних для життя.

Підходи до пошуку та вивчення аналгетичних властивостей різних сполук базуються на знаннях про сучасні аспекти патогенезу болю, що дозволяє знайти фармакологічні речовини, інгібуючі медіатори болю: кініни, біогенні аміни, продукти метаболізму арахідонової кислоти – простагландини та лейкотрієни (за участю ферментів циклооксигенази – ЦОГ і ліпоксигенази – ЛОГ), а також пригнічують про-

ведення больових імпульсів різними ланцюгами ЦНС.

Препарати груп ННА і НПЗП (аналгін, парацетамол, ацетилсаліцилова кислота, індометацин, піроксикам та ін.) пригнічують ЦОГ-1 і ЦОГ-2, тому разом зі значною фармакологічною дією вони також проявляють побічні ефекти (характерні ураження печінки, нирок, слизової оболонки шлунка та ін. [1, 2]).

В Україні номенклатура сучасних вітчизняних ННА представлена в основному генеричними препаратами й не задовольняє потреб населення, а сучасні імпортовані препарати залишаються дорогими та малодоступними для широкого кола громадян. Дані положення свідчать про необхідність пошуку нових речовин з аналгетичними властивостями. Нашу увагу привернули похідні 1,2,4-тріазолу, які розглядаються не тільки як можливі аналгетики, але й як фармакологічні субстанції для створення антиоксидантних і протизапальних препаратів [3]. М. D. Mulligan та інші вже провели дослідження, спрямоване на вивчення фармакокінетичних властивостей похідних 1,2,4-тріазолу при моделюванні запалення на лабораторних тваринах і виявили потужний «подвійний» вплив цих речовин на 5-ліпоксигеназу та циклооксигеназу [4].

Підтверджено високу протизапальну й аналгетичну активність і меншу частоту шлункових виразкоутворень при використанні похідних 1,2,4-тріазолу порівняно з референс-препаратами [5–8].

Мета дослідження – вивчити аналгетичну активність похідних 1,2,4-тріазолу на етапі первинного фармакологічного скринінгу.

Матеріали та методи. Аналгетичну активність вивчали на білих лабораторних щурах лінії Вістар масою 180–230 г. Було сформовано 9 груп по 7 лабораторних тварин: контрольна група – тваринам внутрішньоочеревинно вводили 0,9 % розчин NaCl у дозі 0,1 мл на 1 кг маси тіла; група порівняння – вводили анальгін у дозі 50 мг/кг у вигляді 10% розчину внутрішньоочеревинно (в/о); 3–9 групи – вводили досліджувані речовини – похідні 1,2,4-тріазолу (табл. 1) у вигляді 10 % суспензії (в/о у дозі 1/10 ЛД₅₀).

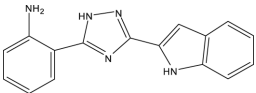
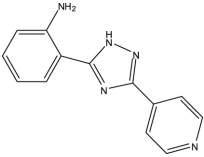
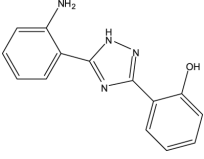
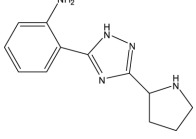
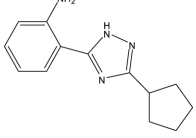
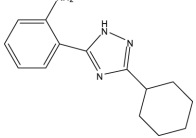
Досліджувані речовини відносилися до IV класу токсичності за Сидоровим і були синтезовані на кафедрі органічної та біоорганічної хімії Запорізького державного медичного університету під керівництвом професора С. І. Коваленка.

Методика експерименту з вивчення центрального компонента аналгетичного впливу полягала в наступному:

- больові відчуття в піддослідних тварин викликали шляхом електропоздразнення кінцівок імпульсним струмом напругою від 1 до 100 В, яке викликало відповідну рухову реакцію, що супроводжувалося писком [9];
- вимірювання порога больової чутливості проводили до введення досліджуваних речовин і через 20 хв після введення;
- аналгетичну активність визначали за здатністю досліджуваних речовин змінювати поріг больової чутливості тварин порівняно з контрольною групою. Статистичну обробку результатів проводили за допомогою програми

Таблиця 1

Структура досліджуваних похідних 1,2,4-тріазолу

Шифр сполуки	Структурна формула	ЛД ₅₀ , мг/кг
ВК-32		2090
ПК-282		3340
ПК-293		1520
ПК-297		1060
ПК-370		1250
ПК-372		1660

Зміна больової чутливості в щурів під впливом похідних 1,2,4-тріазолу

Сполука (шифр)	Зміна порога больової чутливості, ΔV	Аналгетична активність, %
Контроль	2,83 \pm 0,75	–
Анальгін	7,43 \pm 0,72*	162,54
ВК-32	2,86 \pm 0,67 ⁺	1,06
ПК-274	5,86 \pm 0,91*	107,07
ПК-282	9,86 \pm 0,67* ⁺	248,41
ПК-293	3,71 \pm 0,56 ⁺	31,09
ПК-297	10,14 \pm 1,18*	258,30
ПК-370	7,71 \pm 1,77*	172,44
ПК-372	10,86 \pm 1,79*	283,74

Примітка. *Достовірність відмінностей відносно контрольної групи, $p < 0,05$;

⁺достовірність відмінностей відносно препарату порівняння, $p < 0,05$.

Statistica 7.0. Визначення достовірності міжгрупових відмінностей встановлювали за допомогою t-критерію Стьюдента. Відмінності між групами вважали статистично значимими при $P < 0,05$.

При виконанні експерименту дотримувалися правил і норм Європейської конвенції «Про захист хребетних тварин, що використовуються для експериментів або в інших наукових цілях» (м. Страсбург, 1986 р.) та Директиви Європейського Союзу 2010/10/63 ЕУ щодо експериментів на тваринах, а також схваленої комісією з біоетики.

Результати та їх обговорення. У ході проведених досліджень було виявлено (табл. 2), що речовина ПК-282 (2-(3-(піридин-4-іл)-1Н-1,2,4-тріазол-5-іл)анілін) достовірно перевершувала препарат порівняння анальгін і проявляла аналгетичну активність відносно групи контролю на 248,41 %. Також речовини ПК-274, ПК-370, ПК-297 і ПК-372 проявляли аналгетичну активність на

рівні анальгину (на 107,07, 172,44, 258,30 і 283,74 % відповідно). Встановлено залежність структура–дія досліджуваних речовин: наявність аніліну в 5-му положенні в усіх досліджуваних сполуках призводила до появи аналгетичної дії, а приєднання по 3-му положенню піридину призводило до збільшення вираженості аналгетичної дії.

Висновки

За результатами проведеного експерименту, речовина ПК-282 проявила найбільшу аналгетичну активність, яка перевищувала анальгін. Сполуки ПК-274, ПК-370, ПК-297 і ПК-372 проявили активність на рівні препарату порівняння – анальгину. Отримані нами дані свідчать про наявність аналгетичної активності в ряду похідних 1,2,4-тріазолу, що створює передумови для подальшого поглибленого вивчення ефективності та безпечності найактивніших речовин.

1. Вернигородський С. В. Актуальні питання патоморфологічного вивчення гастропатій, що індуковані нестероїдними протизапальними засобами / С. В. Вернигородський // Світ медицини та біології. – 2014. – № 4 (46). – С. 186–190.
2. Журавлєва Л. В. НПВС-ассоциированные гастропатии в практике терапевта: пути профилактики и лечения с позиции доказательной медицины / Л. В. Журавлєва, Н. А. Лопина // Научно-практический журнал для лікарів та провізорів «Ліки України». – 2011. – № 1 (147). – С. 43–48.
3. Kūçūkgūzel Ş. G. Recent advances bioactive 1,2,4-triazole-3-thiones / Ş.G. Kūçūkgūzel, P. Çikla-Sūzgūn // Eur J. Med Chem. – 2015. – № 97. – P. 830–870.
4. Design of 5-(3,5-di-tert-butyl-4-hydroxyphenyl)-1,3,4-thiadiazoles, -1,3,4-oxadiazoles, and -1,2,4-triazoles as orally-active, nonulcerogenic antiinflammatory agents / M. D. Mullican, M. W. Wilson, D. T. Connor [et al.] // J. Med Chem. – 1993. – № 36 (8). – P. 1090–1099.
5. Novel 1-[4-(Aminosulfonyl)phenyl]-1H-1,2,4-triazole derivatives with remarkable selective COX-2 inhibition: design, synthesis, molecular docking, anti-inflammatory and ulcerogenicity studies / Abuo-Rahma Gel-D, M. Abdel-Aziz, N. A. Farag [et al.] // Eur J. Med Chem. – 2014. – № 83. – P. 398–408.

6. Synthesis and evaluation of anti-inflammatory and analgesic activities of new 1,2,4-triazole derivatives / F. Ahmadi, M. R. Ghayahbashi, M. Sharifzadeh [et al.] // Med Chem. – 2014. – № 11 (1). – P. 69–76.
7. Analgesic activity of some 1,2,4-triazoleheterocycles clubbed with pyrazole, tetrazole, isoxazole and pyrimidine / S. Gajanan Khanage, A. Raju, P. Baban Mohite [et al.] // Adv Pharm Bull. – 2013. – № 3 (1). – P. 13–18.
8. New pyrazole derivatives containing 1,2,4-triazoles and benzoxazoles as potent antimicrobial and analgesic agents / A. M. Vijesh, A. M. Isloor, P. Shetty [et al.] // Eur J. Med Chem. – 2013. – № 62. – P. 410–415.
9. Доклінічні дослідження лікарських засобів: методичні рекомендації / за ред. О. В. Стефанова. – Київ : Авіцена, 2001. – 528 с.

**I. М. Білай, Є. О. Михайлюк, О. В. Цис, К. П. Шабельник,
С. І. Коваленко, А. О. Остапенко**

Аналгетична активність похідних 1,2,4-тріазолу на етапі первинного фармакологічного скринінгу

Проблема болю й анальгезії займає одне з центральних місць у сучасній медицині, що свідчить про необхідність пошуку нових речовин з аналгетичними властивостями.

Мета дослідження – вивчити аналгетичну активність похідних 1,2,4-тріазолу на етапі первинного фармакологічного скринінгу.

Аналгетичну активність визначали на білих лабораторних щурах лінії Вістар масою 180–230 г. Лабораторні тварини були розподілені на наступні групи: контрольна група (тваринам внутрішньоочеревинно вводили 0,9 % розчин NaCl у дозі 0,1 мл на 1 кг маси тіла); група порівняння (вводили анальгін у дозі 50 мг/кг в/о у вигляді 10 % розчину); 3–9 групи (вводили досліджувані речовини – похідні 1,2,4-тріазолу у вигляді 10 % суспензії внутрішньоочеревинно в дозі 1/10 LD₅₀). Вивчення центрального компонента аналгетичної дії препаратів проводили відповідно до загальноприйнятої методики шляхом електроподразнення кінцівок імпульсним струмом напругою від 1 до 100 В. Вимірювання порога больової чутливості проводили до введення досліджуваних речовин і через 20 хв після введення.

Отримані дані свідчать про наявність аналгетичної активності у похідних 1,2,4-тріазолу. У результаті виконаного дослідження встановлено, що найбільшу активність відносно групи контролю проявляла сполука 2-(3-(піридин-4-іл)-1Н-1,2,4-тріазол-5-іл)анілін – ПК-282 (248,41 %), яка перевершувала препарат порівняння анальгін. При цьому речовини ПК-274, ПК-370, ПК-297 і ПК-372 проявляли аналгетичну активність на рівні анальгіна.

Проведений скринінг створює передумови для подальшого поглибленого вивчення ефективності та безпечності найактивніших речовин серед даного класу хімічних сполук і оцінки доцільності їх використання в практичній медицині.

Ключові слова: аналгетична активність, похідні 1,2,4-тріазолу

**I. М. Белай, Е. О. Михайлюк, А. В. Цыс, К. П. Шабельник,
С. И. Коваленко, А. А. Остапенко**

Анальгетическая активность производных 1,2,4-триазола на этапе первичного фармакологического скрининга

Проблема боли и анальгезии занимает одно из центральных мест в современной медицине, что свидетельствует о необходимости поиска новых веществ с аналгетическими свойствами.

Цель исследования – определение аналгетической активности производных 1,2,4-триазола на этапе первичного фармакологического скрининга.

Опыты проводили на белых крысах линии «Вистар» массой 180–230 г. Лабораторные животные были разделены на следующие группы: контроль (внутрибрюшинно вводили 0,9 % раствор NaCl); группа сравнения (внутрибрюшинно вводили анальгин в виде 10 % раствора в дозе 0,1 мл на 1 кг массы тела); 3–9 группы (вводили внутрибрюшинно исследуемые вещества в виде 10 % суспензии в дозе 1/10 LD₅₀). Изучение центрального компонента аналгетического действия препаратов проводили по общепринятой методике путем электрораздражения конечностей импульсным током напряжением от 1 до 100 В. Измерения порога болевой чувствительности проводили до и через 20 мин после введения исследуемых веществ.

Полученные данные свидетельствуют о наличии аналгетического действия у производных 1,2,4-триазола. В результате проведенного исследования установлено, что наивысшую активность относительно группы контроля проявляло вещество 2-(3-(пиридин-4-ил)-1Н-1,2,4-триазол-5-ил)анилин – ПК-282 (248,41 %), которое превосходило препарат сравнения анальгин. При этом вещества ПК-274, ПК-370, ПК-297 (258,30 %) и ПК-372 (283,74 %) проявляли аналгетическую активность на уровне анальгина.

Проведенный скрининг создает условия для дальнейшего углубленного изучения эффективности и безопасности наиболее активных веществ среди данного класса химических соединений и оценки целесообразности их использования в практической медицине.

Ключевые слова: аналгетическая активность, производные 1,2,4-триазола

**I. M. Bilay, E. O. Mihayluk, O. V. Tsys, K. P. Shabel'nik,
S. I. Kovalenko, A. O. Ostapenko**

**Analgesic activity of 1,2,4-triazole derivatives in primary
pharmacological screening**

The problem of pain and analgesia occupies a central place in modern medicine, which indicates the need to find new substances with analgesic properties.

Aim of this investigation was to determine the level of the analgesic activity of 1,2,4-triazole derivatives at the stage of pharmacological screening.

Experiments were performed on a white Wistar rats weighing 180–230 g. Laboratory animals were divided into following groups: control (intraperitoneal injection of 0,9 % NaCl solution); reference group – with intraperitoneal injection of 10 % analgin solution in a dose of 0,1 ml per 1 kg of body weight; 3–9 groups were intraperitoneal injected the test substances in the form of a 10 % suspension at a dose of 1/10 LD₅₀. The study of the central analgesic action of the 1,2,4-triazole derivatives was performed by the standard procedure with electrical limb stimulation by pulse current voltage from 1 to 100. Measurement of pain threshold was carried out before the injection of the investigated substances and 20 min after injection.

The findings suggest that the derivatives of 1,2,4-triazole exhibit the analgesic activity. The study found that the most significant activity compared with the control group showed the substance 2-(3-(pyridin-4-yl)-1H-1,2,4-triazole-5-yl)aniline – PC-282 (248,41 %), which exceeded the reference drug analgin. The substances PC-274, PC-370, PC-297 and PC-372 showed analgesic activity at the level of analgin.

Screening creates preconditions for further in-depth study of the most active substances in this class of chemical compounds and evaluation of the efficacy, safety of the compounds and the feasibility of their use in practical medicine.

Key words: analgesic activity, 1,2,4-triazole derivatives

Надійшла: 2 листопада 2015 р.

Контактна особа: Білай І. М., доктор медичних наук, професор, кафедра клінічної фармації, фармакотерапії та УЕФ ФПО, Запорізький державний медичний університет, буд. 26, просп. Маяковського, м. Запоріжжя, 69035. Тел.: + 38 0 96 795 98 28.
Електронна пошта: belay_im@mail.ru