

## ДОСЛІДЖЕННЯ АНАЛГЕТИЧНОЇ АКТИВНОСТІ ПОХІДНИХ 4-R-3-(МОРФОЛІНОМЕТИЛЕН)-1,2,4-ТРИАЗОЛ-5-ТІОЛУ

**Ключові слова:** похідні 1,2,4-триазолу, аналгетична активність, «структура–дія»

Біль – це своєрідне відчуття, що виникає внаслідок сильних подразнень нервової системи. Больові подразнення сприймаються периферійними нервовими рецепторами і передаються по нервовим провідникам до головного мозку [1]. Біль являє собою захисну реакцію організму, що виникла в процесі еволюційного розвитку. Іноді біль є першою ознакою хвороби або сигналом небезпеки, що загрожує організму від навколишнього середовища. В цьому плані біль відіграє позитивну роль. Але за надмірної інтенсивності і тривалості, біль перетворюється на хворобливе явище. Це зумовлено тим, що тривалі сильні подразнення периферійних рецепторів, які сприймають біль, супроводжуються невинним надходженням больових імпульсів до відповідних центрів головного мозку. Внаслідок цього настає розлад їх діяльності, що позначається на роботі багатьох систем організму [1, 2].

Аналгетики – препарати, що зменшують біль. Усі аналгетики можна поділити на дві великі групи: наркотичні та ненаркотичні. В основу класифікації покладено принцип наявності високого наркотичного потенціалу, який проявляється за систематичного та неконтрольованого застосування цих препаратів [1, 3].

Наркотичні аналгетики – це лікарські засоби природного (рослинного і тваринного), напівсинтетичного і синтетичного походження, що мають значний болезаспокійливий ефект з переважним впливом на центральну нервову систему, а також здатність викликати психічну і фізичну залежність (наркоманію) [4]. До ненаркотичних аналгетиків відносять добре відомі Анальгін (метамізол натрію) та Парацетамол (N-(4-гідроксифеніл)ацетамід). Вони в основному впливають на периферійну нервову систему, тобто придушують біль у місці її дислокації без прояву залежностей [3, 5]. У терапевтичних дозах препарати звичайно добре переносяться, проте можливі прояви алергійних реакцій (шкірний висип, набряк Квінке), синдром Стівенса–Джонсона, Лайелла, анафілактичний шок. Можливе пригнічення кровотворення (тромбоцитопенія, гранулоцитопенія, лейкопенія, анемія, в поодиноких випадках – агранулоцитоз). У разі схильності до бронхоспазму можливо провокування нападу [6].

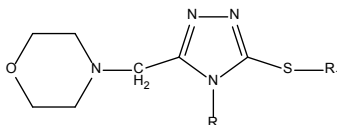
Отже, пошук нових вискоєфективних та безпечних препаратів з вираженою аналгетичною активністю є актуальним завданням сучасної медицини та фармації.

**Метою** наших досліджень було вивчення аналгетичних властивостей низки похідних 4-R-3-(морфолінометилен)-1,2,4-триазол-5-тіолу та встановлення деяких закономірностей залежності фармакологічної активності від хімічної структури синтезованих речовин.

### Матеріали та методи дослідження

Об'єктом досліджень були нові похідні 4-R-3-(морфолінометилен)-1,2,4-триазол-5-тіолу (табл. 1). Зазначені сполуки синтезовано в лабораторії органічного синтезу кафедри токсикологічної та неорганічної хімії Запорізького державного медичного університету під керівництвом проф. О. І. Панасенко та проф. Є. Г. Книша.

## Похідні 4-R-3-(морфолінометил)-1,2,4-триазол-5-тіолу



№ з/п	Шифр	R	R <sub>1</sub>
1	ПКР-125	-CH <sub>3</sub>	-SH
2	ПКР-127	-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	-SH
3	ПКР-123	-C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	-SH
4	ПКР-150	-H	-SCH <sub>2</sub> COOH
5	ПКР-132	-CH <sub>3</sub>	-SCH <sub>2</sub> COOH
6	ПКР-128	-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	-SCH <sub>2</sub> COOH
7	ПКР-131	-C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	-SCH <sub>2</sub> COOH
8	ПКР-136	-C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	-SCH <sub>2</sub> COONa
9	ПКР-135	-C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	-SCH <sub>2</sub> COOK
10	ПКР-139	-C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	-SCH <sub>2</sub> COONH <sub>4</sub>
11	ПКР-134	-C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	

Дослідження виконано на статевозрілих білих нелінійних щурах обох статей масою 107–246 г. Щури отримано з розплідника ДУ «Інститут фармакології і токсикології НАМН України». Тварин утримували на стандартному раціоні харчування, за природного світлового режиму «день–ніч».

Тварин розподілили на контрольну групу (отримували фізіологічний розчин), дослідні групи (отримували речовини, які вивчають) та групу, яка отримувала Анальгін (розчин для ін'єкцій 500 мг/мл, «Дарниця», Україна) по сім тварин в кожній дослідній групі ( $n = 7$ ).

Анальгетичну активність похідних 4-R-3-(морфолінометил)-1,2,4-триазол-5-тіолу вивчали на моделі термічного подразнення кінцівок («гаряча пластина»). Її відтворювали розміщенням щурів на металевій пластині, нагрітій до 55 °С (цю температуру підтримували за допомогою термостата). Обчислювали час відповідної реакції в секундах (облизування лапок, виплигування, пищання). Потім швидкість цієї самої реакції враховували після введення тваринам досліджуваної речовини, а її зміни виражали у відсотках від вихідної:

$$AA = \frac{\Delta T_d - \Delta T_k}{\Delta T_k} \cdot 100\%,$$

де AA – анальгетична активність, %;

$\Delta T_d$  – різниця у латентному періоді відповідної реакції групи дослідних тварин до та після введення сполуки, яку вивчають;

$\Delta T_k$  – різниця у латентному періоді відповідної реакції групи контрольних тварин до та після введення фізіологічного розчину.

Препарат порівняння Анальгін та досліджувані речовини вводили внутрішньоочеревинно у вигляді тонкодисперсної водної суспензії. Контрольна група щурів отримувала ізотонічний розчин натрію хлориду. Досліджувані сполуки та ізотонічний розчин натрію хлориду вводили в дозі 100 мг/кг, тобто 1 мл розчину на 100 г дослідної тварини, що становило 1/10 від ЛД<sub>50</sub>.

Результати досліджень оброблено сучасними статистичними методами аналізу на персональному комп'ютері з використанням, у тому числі, стандартного пакета програм Microsoft Office 2007 (Microsoft Excel) та «STATISTICA® for Windows 6.0» (StatSoft Inc., № AXXR712D833214FAN5). Розраховували середнє арифметичне ( $M$ ) та стандартні похибки середнього ( $\pm m$ ). Достовірність міжгрупових відмінностей за даними експериментів встановлювали за допомогою t-критерію Стьюдента. Використовували 3 рівня статистичної значущості відмінностей результатів досліджень –  $P < 0,05$ ,  $P < 0,01$  та  $P < 0,001$  [7, 8].

### Результати дослідження та обговорення

Під час виконання скринінгових досліджень похідних 4-R-3-(морфолінометилен)-1,2,4-триазол-5-тіолів (табл. 1) було встановлено, що досліджувані сполуки в умовах експерименту не виявляють вираженої аналгетичної дії, а навпаки – підвищують чутливість дослідних тварин до термічного подразнення кінцівок.

Серед досліджуваних похідних (табл. 2) виявлено лише одну сполуку (ПКР-123), яка знижувала чутливість дослідних тварин до подразнення та виявляла низьку здатність пригнічувати відчуття болю (42,71%,  $P > 0,05$ ).

Варто відмітити, що амонієва сіль – 2-((3-морфолінометилен)-4-феніл-1,2,4-триазол-5-ілтіо)оцтової кислоти (ПКР-139) знижувала поріг больової чутливості на -159,20% ( $P < 0,001$ ). Достовірне зниження порога больової чутливості показали сполуки ПКР-127 (-84,11%,  $P < 0,005$ ), ПКР-128 (-49,94%,  $P < 0,01$ ), ПКР-136 (-65,27%,  $P < 0,01$ ), ПКР-135 (-105,94%,  $P < 0,001$ ), ПКР-150 (-131,85%,  $P < 0,0001$ ) та ПКР-134 (-114,64%,  $P < 0,0001$ ).

Під час аналізу результатів досліджень також було виявлено деякі закономірності впливу хімічної структури досліджуваних речовин на фармакологічну активність.

Так, заміна метильного замісника при  $N_1$ -атомі нітрогену молекули 3-(морфолінометилен)-4-метил-1,2,4-триазол-5-тіолу (ПКР-125) на фенільний (ПКР-123) призводить до появи незначної аналгетичної активності. Проте, у разі переходу від метилового радикала (ПКР-125) до етилового (ПКР-127) спостерігають підвищення чутливості дослідних тварин до больового подразника (табл. 2). Зважаючи на результати досліджень можна зазначити, що поява в молекулі вільної карбоксильної групи дещо зменшує аналгетичну активність речовин, які вивчали.

Т а б л и ц я 2

#### Аналгетична активність похідних 4-R-3-(морфолінометилен)-1,2,4-триазол-5-тіолу

№ з/п	Група/ Сполука	Середня різниця до реакції на термічне подразнення, с	Статистична значимість результатів дослідження ( $P$ )	Аналгетична активність, %
1	Контроль	2,18 ± 0,307	–	–
2	Анальгін	6,18 ± 0,871	0,0034	181,71
3	ПКР-127	0,35 ± 0,211	0,0016	-84,11
4	Контроль	2,28 ± 0,255	–	–
5	ПКР-128	1,14 ± 0,142	0,0058	-49,94
6	ПКР-136	0,79 ± 0,252	0,0042	-65,27
7	ПКР-135	-0,14 ± 0,275	0,00034	-105,94
8	ПКР-150	-0,73 ± 0,097	1,11 · 10 <sup>-5</sup>	-131,85
9	ПКР-134	-0,33 ± 0,160	5,33 · 10 <sup>-5</sup>	-114,64
10	ПКР-139	-1,35 ± 0,100	3,64 · 10 <sup>-6</sup>	-159,20
11	Контроль	2,19 ± 0,307	–	–
12	ПКР-125	2,17 ± 0,530	0,9677	-1,17
13	ПКР-131	1,36 ± 0,475	0,1829	-38,09
14	ПКР-132	1,55 ± 0,382	0,2285	-29,43
15	ПКР-123	3,13 ± 0,412	0,1106	42,71

## В и с н о в к и

1. Більшість сполук, що вивчали (табл. 1), не виявляють вираженої анальгетичної дії в умовах експерименту на моделі «гаряча пластина», а навпаки – підвищують чутливість дослідних тварин до термічного подразнення кінцівок.
2. Заміна метилового замісника при  $N_1$ -атомі нітрогену молекули 3-(морфолинометилена)-4-метил-1,2,4-триазол-5-тіолу (ПКР-125) на феніловий замісник (ПКР-123) призводить до появи незначної анальгетичної активності.
3. Встановлено, що поява в молекулі вільної карбоксильної групи дещо зменшує анальгетичну активність синтезованих речовин.

## Л І Т Е Р А Т У Р А

1. *Верткин А. Л., Вовк Е. И., Наумов А. В., Горулева Е. И.* Некоторые вопросы дифференцированного назначения современных лекарственных препаратов для терапии острой боли // Медицина неотложных состояний. – 2006. – № 1 (2). – С. 91–98.
2. *Шевага В. М.* Захворювання нервової системи. – Львів: Світ, 2004. – 520 с.
3. *Насонов Е. Л.* Нестероидные противовоспалительные препараты в ревматологии // Лечащий врач. – 2006. – № 2. – С. 50–53.
4. *Финкельштейн Л. О.* Болеутоляющие средства / Энциклопедический словарь Брокгауза и Ефрона: в 86 томах (82 т. и 4 доп.). – СПб. – С. 1890-1907.
5. *Хабриев Р. У.* Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ. – М.: Медицина, 2005. – 832 с.
6. *Викторов А. П., Шевченко Т. Л., Каушуба А. В.* Анальгетики-антипиретики: безопасность при медицинском применении // Медицинские аспекты здоровья женщины. – 2010. – № 9–10 (38). – С. 39–54.
7. *Реброва О. Ю.* Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA. – М.: Медиа Сфера, 2006. – 312 с.
8. *Лапач С. Н., Чубенко А. В., Бабич П. Н.* Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel. – К.: Морион, 2001. – 408 с.

Надійшла до редакції 26. 09. 2014.

*Е. В. Капелянович, Р. А. Щербина, Е. С. Пругло, А. И. Панасенко, Е. Г. Кышш*  
*Запорожский государственный медицинский университет*

## ИССЛЕДОВАНИЯ АНАЛЬГЕТИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ ПРОИЗВОДНЫХ 4-R-3-(МОРФОЛИНОМЕТИЛЕН)-1,2,4-ТРИАЗОЛ-5-ТИОЛА

**Ключевые слова:** производные 1,2,4-триазола, анальгетическая активность, «структура–действие»

## А Н Н О Т А Ц И Я

Боль представляет собой защитную реакцию организма, которая является первым признаком болезни или сигналом опасности. Существующие препараты для уменьшения болевых ощущений проявляют ряд побочных действий. Таким образом, поиск новых высокоэффективных и безопасных анальгетиков является актуальной задачей современной медицины и фармации.

Целью наших исследований было изучение анальгетических свойств ряда производных 4-R-3-(морфолинометилена)-1,2,4-триазол-5-тиола и выявление некоторых закономерностей зависимости фармакологической активности от химической структуры синтезированных веществ.

Для изучения анальгетического действия новых производных 1,2,4-триазола и выявления влияния центрального компонента на ноцицептивную систему была применена модель термического раздражения конечностей «горячая пластина».

В ходе исследований было установлено, что большинство из исследуемых соединений в условиях эксперимента снижают болевой порог у подопытных животных. Тем не менее, замена метилового заместителя при  $N_1$ -атоме азота молекулы 3-(морфолинометилена)-4-метил-1,2,4-триазол-5-тиола (ПКР-125) на фенильный заместитель (ПКР-123) приводит к появлению незначительной анальгетической активности. Установлено, что появление в молекуле свободной карбоксильной группы несколько уменьшает анальгетическое действие синтезированных веществ.

THE ANALGESIC ACTIVITY RESEARCH FOR THE DERIVATIVES OF 4-R-3-(MORPHOLINOMETHYLENE)-1,2,4-TRIAZOLE-5-THIOLES

**Key words:** derivatives of 1,2,4-triazole, analgesic activity, «structure–action»

ABSTRACT

Pain is a protective reaction of the organism, which is the first sign of illness or signal of danger. Existing drugs for pain reducing exhibits a series of side effects. However, with an analgesic effect, most of these preparations displays lot of side effects. Thus, the searching for new highly effective and safe drug with pronounced analgesic activity is an actual problem of modern medicine and pharmacy.

The purpose of our studies was to investigate the analgesic properties of some derivatives of 4-R-3-(morpholinomethylene)-1,2,4-triazole-5-thioles and detection of some regularities according to pharmacological activity and the chemical structure of synthesized compounds.

For studying the analgesic effect of new derivatives of 1,2,4-triazole, and determine the effect of the central component in the nociceptive system the model of thermal limbs stimulation («hot plate») was used.

The study has found of that most from tested compounds under the experimental conditions reduced the pain threshold in laboratory animals. However, the replacement of methyl substituent at N<sub>1</sub> atom of nitrogen in molecule 3-(morpholinomethylene)-4-methyl-1,2,4-triazole-5-thiol (PKR-125) for phenyl substituent (PKR-123) leads to a slight analgesic activity. It has been established, that the appearance of carboxylic group in the molecule reduces the analgesic effect of some synthesized compounds.

*Електронна адреса для листування з авторами: rsherbyna@mail.ru*