

ДОСЛІДЖЕННЯ ЖАРОЗНИЖУВАЛЬНОЇ ДІЇ НОВИХ S-ПОХІДНИХ 1,2,4-ТРИАЗОЛУ, ЩО МІСТЯТЬ МОРФОЛІНОМЕТИЛЕНОВИЙ ЗАМІСНИК

Ключові слова: S-похідні 1,2,4-триазол, жарознижувальна дія, гіпертермія, антипіретики

Висока температура – це захисна реакція організму людини на проникнення різного роду інфекцій, вірусів, які можуть спровокувати зниження імунітету людини та появу захворювань [1, 2]. Відомо, що висока температура сама по собі – не хвороба, а ознака або симптом захворювання. Для боротьби з цим патологічним станом активно застосовують жарознижувальні (антипіретичні) засоби. Жарознижувальні препарати – це лікарські засоби, які здатні знижувати температуру при лихоманці, та належать до групи нестероїдних протизапальних засобів (НПЗЗ). Окрім того, як правило, ці лікарські засоби мають знеболювальну і проти-запальну дію [1, 3].

Важливим є те, що цей клас ліків поряд із відзначними активностями виявляє досить широкий спектр побічних ефектів. Так, завдяки високій токсичності обмежено застосування амінофеназону, бутадіону, амідопірину, фенацетину. Широко відомий у нашій країні метамізол натрію (Анальгін) здатен спричинювати анафілактичний шок, тривалий колаптоїдний стан із гіпотермією та агранулоцитоз [4, 5]. Ці ефекти зумовили його заборону та різке обмеження застосування в багатьох країнах світу ще в 1970-і роки. ВООЗ не рекомендує застосовувати Анальгін як безрецептурний жарознижувальний засіб. Цей препарат рекомендують використовувати тільки при невідкладних станах у вигляді парентерально розчину [4].

Досить популярна ацетилсаліцилова кислота (2-ацетоксibenзойна кислота) здатна спричинювати важку енцефалопатію з печінковою недостатністю і летальністю вище 50% (синдром Рея) у дітей із грипом, гострими респіраторними вірусними інфекціями і вітряною вісною. Цей ефект став підставою для заборони застосування ацетилсаліцилової кислоти у дітей до 15 років у всьому світі [6, 7].

Тому пошук препаратів із високою жарознижувальною активністю та низькою токсичністю є досить важливим та актуальним. Досить цікавими та перспективними в цьому напрямі є тіопохідні 1,2,4-триазолу. Так, науковці в своїх роботах відзначають високу перспективність цих сполук з точки зору застосування їх як жарознижувальних агентів [8–10].

Метою досліджень був фармакологічний скринінг антипіретиків серед вперше синтезованих похідних 1,2,4-триазолу.

Матеріали та методи дослідження

Об'єктами дослідження були нові алкілпохідні 4-R-3-(морфолінометилен)-1,2,4-триазол-5-тіонів, синтезовані в лабораторії органічного синтезу кафедри токсикологічної та неорганічної хімії Запорізького державного медичного університету під керівництвом проф. О. І. Панасенко та проф. Є. Г. Книша.

Експериментальну лихоманку відтворювали на білих нелінійних щурах введенням 2,4-динітрофенолу (2,4-ДНФ) (роз'єднувач окисного фосфорилування) у дозі 20 мг/кг [11].

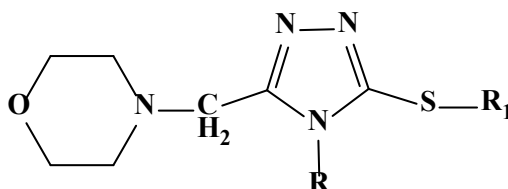
Досліджувані речовини вводили через 0,5 год ($T_{0,5}$) після введення 2,4-ДНФ, фіксували ректальну температуру тіла протягом 1 год (T_1). Початкову ректальну температуру (T_0) реєстрували до внутрішньоочеревної ін'єкції 2,4-ДНФ. Як еталонний препарат порівняння використовували ацетилсаліцилову кислоту в дозі 100 мг/кг.

Результати досліджень оброблено сучасними статистичними методами аналізу на персональному комп'ютері з використанням, у тому числі, стандартного пакета програм Microsoft Office 2010 (Microsoft Excel) та «STATISTICA® for Windows 6.0». Розраховували середні арифметичні (M) та стандартні похибки середньої ($\pm m$). 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 $p < 0,001$ [12, 13].

Результати дослідження та обговорення

У результаті дослідження встановлено, що сполуки, які вивчають (табл. 1), та препарат порівняння по різному впливали на температуру тіла щурів (табл. 2).

Т а б л и ц я 1
Алкілпохідні 4-R-3-(морфолінометилен)-1,2,4-тріазол-5-тіонів



№ з/п	Сполука	R	R ₁	№ з/п	Сполука	R	R ₁
1	ПКР-221	етил	-C ₃ H ₇	8	ПКР-225	етил	-C ₈ H ₁₇
2	ПКР-207	феніл	-C ₃ H ₇	9	ПКР-211	феніл	-C ₈ H ₁₇
3	ПКР-222	етил	-C ₄ H ₉	10	ПКР-226	етил	-C ₉ H ₁₉
4	ПКР-208	феніл	-C ₄ H ₉	11	ПКР-212	феніл	-C ₉ H ₁₉
5	ПКР-223	етил	-C ₆ H ₁₃	12	ПКР-227	етил	-C ₁₀ H ₂₁
6	ПКР-209	феніл	-C ₆ H ₁₃	13	ПКР-213	феніл	-C ₁₀ H ₂₁
7	ПКР-210	феніл	-C ₇ H ₁₅				

Т а б л и ц я 2

Результати дослідження антипіретичної активності нових алкілпохідних 4-R-3-(морфолінометилен)-1,2,4-тріазол-5-тіонів у щурів із гіпертермією

Група	Температура, °C ($M \pm m$)			Зміна температури, °C $\Delta T = T_1 - T_{0,5}$	Зміна температури до контролю, Δ%
	T ₀	T _{0,5}	T ₁		
Контрольна патологія (2,4-ДНФ + фізіологічний розчин)	37,61 ± 0,16	38,89 ± 0,128	39,06 ± 0,412	0,17	–
2,4-ДНФ + ацетилсаліцилова кислота	37,69 ± 0,282	39,09 ± 0,183	37,89 ± 0,144*	-1,2	-3,00*
Контрольна патологія	37,29 ± 0,314	38,31 ± 0,091	39,47 ± 0,151	1,16	–

Група	Температура, °C ($M \pm m$)			Зміна температури, °C	Зміна температури до контролю, Δ%
	T ₀	T _{0,5}	T ₁	ΔT = T ₁ -T _{0,5}	
2,4-ДНФ + сполука 221	37,54 ± 0,362	38,27 ± 0,373	38,79±0,150	0,52	-1,74
2,4-ДНФ + сполука 207	37,77 ± 0,36	38,19 ± 0,22	38,71 ± 0,358	0,52	-1,92
2,4-ДНФ + сполука 222	37,24 ± 0,095	38,67 ± 0,169	37,09 ± 0,453*	-1,58	-6,04*
2,4-ДНФ + сполука 208	37,06 ± 0,117	38,20 ± 0,244	37,73 ± 0,364*	-0,47	-4,42*
2,4-ДНФ + сполука 223	37,27 ± 0,204	38,40 ± 0,469	38,11 ± 0,526	-0,29	-3,44
2,4-ДНФ + сполука 209	37,43 ± 0,194	38,41 ± 0,205	37,89 ± 0,346*	-0,52	-4,02*
Контрольна патологія	37,93 ± 0,286	38,63 ± 0,146	38,66 ± 0,173	0,03	–
2,4-ДНФ + сполука 210	37,69 ± 0,218	38,5±0,3	38,33 ± 0,211	-0,17	-0,85
2,4-ДНФ + сполука 225	37,80 ± 0,289	38,40 ± 0,22	38,47 ± 0,171	0,07	-0,48
Контрольна патологія	37,83 ± 0,286	38,83 ± 0,146	38,36 ± 0,173	-0,47	–
2,4-ДНФ + сполука 211	37,69 ± 0,158	38,37 ± 0,224	39,46 ± 0,218*	1,09	2,87*
2,4-ДНФ + сполука 226	37,19 ± 0,114	38,74 ± 0,172	37,50 ± 0,135*	-1,24	-2,23*
2,4-ДНФ + сполука 212	37,19 ± 0,101	38,81 ± 0,086	38,16 ± 0,138	-0,65	-0,52
2,4-ДНФ + сполука 227	37,20 ± 0,058	38,87 ± 0,084	36,01 ± 0,594*	-2,86	-6,11*
2,4-ДНФ + сполука 213	37,50 ± 0,058	38,67 ± 0,084	36,21 ± 0,594*	-2,46	-5,59*

Примітка: * – результати статистично значущі відносно контрольної групи ($p < 0,05$).

За даними серії досліджень було встановлено, що внутрішньоочеревинне введення 2,4-ДНФ через 30 хв спричинювало підвищення температури тіла щурів ($n = 133$) в середньому з 37,56 °C до 38,64 °C ($\Delta T = 1,08$ °C).

Що стосується референтного препарату ацетилсаліцилової кислоти, встановлено, що у разі її застосування за модельованої патології значення температури тіла щурів знижувались на 3% ($\Delta T = -1,2$ °C, $p \leq 0,05$) відносно контрольної групи.

Провівши аналіз одержаних даних, було виявлено декілька сполук, що перевищують за своїм ефектом препарат порівняння. Так, сполуки ПКР 222, 208, 223, 209, 227 та 213 знижували показники температури тіла щурів більш ніж на 3%.

Таким чином, серед досліджуваних речовин привертають до себе увагу сполуки 222, 213 та сполука 227, які знижували показники температури тіла щурів в інтервалі 5,59–6,11% і при цьому знижували температуру від 1,58 до 2,86 °C.

Проаналізувавши отримані в експерименті дані, встановлено деякі закономірності відносно залежності фармакологічної активності досліджуваних речовин від хімічної структури. Так, найбільш значне зниження температури тіла тварин спостерігали у разі введення молекули 3-(морфолінометилен)-5-децилгіо-4-етил-4Н-1,2,4-триазолу (ПКР-227), заміна ж за N₄-атомом нітрогену етильного замісника на фенільний (ПКР-213) дещо знижує значення показників температури тіла щурів на $\Delta T = 0,4$ °C та $\Delta\% = 0,52\%$ відповідно. Цю закономірність спостерігали для всіх досліджуваних похідних. Таким чином, введення за N₄-атомом нітрогену фенільного замісника призводить до зниження жарознижувальних властивостей синтезованих сполук.

Також варто зазначити, що подовження залишку вуглеводневого ланцюга за S-положенням C₅-атому вуглецю ядра 1,2,4-триазолу посилює жарознижувальну активність синтезованих сполук.

В и с н о в к и

1. Найбільш активною серед досліджуваних сполук є 3-(морфолінометилен)-5-децилтіо-4-етил-4Н-1,2,4-триазол (ПКР-227), а його здатність гальмувати гіпертермію перевищує таку ацетилсаліцилової кислоти та знижує показники температури тіла щурів на 2,86 °С ($p \leq 0,05$).

2. Подовження залишку вуглеводневого ланцюга за S-положенням C₅-атому вуглецю ядра 1,2,4-триазолу посилює жарознижувальну активність синтезованих сполук.

3. Заміна фенільного радикалу етильним за N₄-атомом нітрогену в молекулах алкілпохідних 4-R-3-(морфолінометилен)-1,2,4-триазол-5-тіонів підвищує жарознижувальний ефект синтезованих сполук.

Список використаної літератури

1. Белоусов Ю. Б., Гуревич К. Г., Чаусова С. В. ОТС анальгетики-антипиретики для приема внутрь: механизм действия и профиль безопасности // Мед. науч.-практ. журн. – 2015. – № 1. – С. 79–82.

2. Астафьева Н. Г., Гамова И. В., Кобзев Д. Ю. и др. Нестероидные противовоспалительные препараты как причина обострения астмы и других респираторных заболеваний: диагностика и лечение. // Журн. «Лечащий Врач». – 2016. – № 5. – С. 7–11.

3. Brenner G. M., Stevens C. W. Pharmacology. 4th ed. – Philadelphia, PA: Elsevier/Saunders, 2012. – 528 p.

4. The International Agranulocytosis and Aplastic Anemia Study. Risk of agranulocytosis and aplastic anemia study: relation to drug use with special reference to analgesics. No authors listed // JAMA. – 1986. – V. 256, N 13. – P. 1749–1757.

5. Машковский М. Д. Лекарственные средства. 16-е изд., перераб., испр. и доп. – М.: ООО «Изд-во Новая Волна», 2014. – 1216 с.

6. Бережной В. В., Козачук В. Г. Эффективность жаропонижающих препаратов при лихорадочных состояниях у детей // Укр. мед. часопис. – 2013. – № 6. – С. 65–68.

7. Glasow J. F. T., Middleton B. Reye syndrome – insights on causation and prognosis // Arch. Dis. Child. – 2001. – V. 85. – P. 351–353.

8. Каплаушенко А. Г. Синтез, будова і біологічна активність похідних 4-моно- та 4,5-дизамішених 1,2,4-триазол-3-тіону: Дис. ... д-ра фарм. наук. – Запоріжжя, 2012. – 387 с.

9. Radwan A. A., Eltahir K. E. Synthesis and in-silico studies of some diaryltriazole derivatives as potential cyclooxygenase inhibitors // Arch. Pharm. Res. – 2013. – V. 36, N 5. – P. 553–563.

10. Пругло С. С., Одицова В. М., Сафонов А. А. Жарознижувальна дія нових гідразидів 2-(5-(адамтан-1-іл)-4-R-1,2,4-триазол-3-ілтіо)ацетатів // Фармац. часопис. – 2013. – № 3. – С. 45–49.

11. Гацура В. В. Методы первичных фармакологических исследований биологически активных веществ. – М.: Медицина, 1974. – 142 с.

12. Лапач С. Н., Чубенко А. В., Бабич П. Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel. 2 изд., перераб. и доп. – К.: Морнион, 2001. – 408 с.

13. Реброва О. Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA. – М.: МедиаСфера, 2002. – 312 с.

Надійшла до редакції 24 травня 2016 року.

Р. А. Щербина

Запорожский государственный медицинский университет

ИССЛЕДОВАНИЕ ЖАРОПОНИЖАЮЩЕГО ДЕЙСТВИЯ НОВЫХ

S-ПРОИЗВОДНЫХ 1,2,4-ТРИАЗОЛА, СОДЕРЖАЩИХ МОРФОЛИНОМЕТИЛЕНОВЫЙ ЗАМЕСТИТЕЛЬ

Ключевые слова: S-производные 1,2,4-триазола, жаропонижающее действие, гипотермия, антипиретики

А Н Н О Т А Ц И Я

Известно, что высокая температура является признаком или симптомом заболевания. Для борьбы с данным патологическим состоянием активно применяют жаропонижающие средства. Важно то, что этот класс лекарств наряду с обезболивающими и противовоспалительными свойствами также проявляет достаточно широкий спектр побочных эффектов. Поэтому, поиск препаратов с высоким жаро-

понижающим действием и низкой токсичностью является весьма важным и актуальным. Достаточно интересными и перспективными в этом направлении являются тиопроизводные 1,2,4-триазола.

Целью этого исследований был фармакологический скрининг антипиретиков среди впервые синтезированных алкилпроизводных 4-R-3-(морфолинометилена)-1,2,4-триазол-5-тионов.

Экспериментальную лихорадку воспроизводили на белых нелинейных крысах введением 2,4-динитрофенола в дозе 20 мг/кг. В качестве эталонного препарата сравнения использовали ацетилсалициловую кислоту в дозе 100 мг/кг.

В результате исследования установлено, что изучаемые соединения и препарат сравнения по разному влияли на температуру тела крыс. Так, наиболее активным среди исследуемых соединений является 3-(морфолинометилена)-5-децилтио-4-этил-4Н-1,2,4-триазол (ПКР-227), а его способность тормозить гипертермию превышает способность ацетилсалициловой кислоты и снижает показатели температуры тела крыс на 2,86 °C ($p \leq 0,05$). Удлинение остатка углеводородной цепи при C₅-положении атома углерода ядра 1,2,4-триазола усиливает жаропонижающую активность синтезированных соединений. Замена фенильного радикала этильным при N₄-атоме азота в молекулах алкилпроизводных 4-R-3-(морфолинометилена)-1,2,4-триазол-5-тионов повышает жаропонижающий эффект синтезированных соединений. Полученные результаты исследования могут быть использованы в дальнейших фармакологических испытаниях новых производных 1,2,4-триазола.

R. O. Shcherbyna

Zaporizhzhia State Medical University

THE RESEARCHING OF ANTIPIRETTIC EFFECT FOR NEW S-DERIVATIVES 1,2,4-TRIAZOLES WITH MORPHOLINOMETHYLENE FRAGMENT

Key words: S-derivatives 1,2,4-triazole, antipyretic effect, hypothermia, antipyretics

ABSTRACT

It is known that high temperature is a sign or a symptom of the disease. In order to struggle with this disease there are actively used antipyretics. Importantly, this class of drugs along with analgesic and antiinflammatory properties is also exhibits a sufficiently wide range of side effects. Therefore, the search for drugs with high antipyretic activity and low toxicity is very important and actual. Suffice it interesting and promising in this direction are 1,2,4-triazole thioderivatives.

The aim of this research was the pharmacological screening of antipyretics among 4-R-3-(morpholinomethylene)-1,2,4-triazole-5-thiones alkyl derivatives which were synthesized for the first time.

Experimental fever was reproduced on white non-linear rats by administration of 2,4-dinitrophenol in a dose of 20 mg/kg. As reference agent was used an acetylsalicylic acid at 100 mg/kg.

The study found that the compounds that were being studied, and the comparison drug had different effects on body temperature in rats. Thus, among investigated compounds the most active is 3-(morpholinomethylene)-5-decylthio-4-ethyl-4Н-1,2,4-triazole (ПКР-227) and its ability to inhibit hyperthermia was more than acetylsalicylic acid and it reduces the temperatures on 2,86 °C body rats ($p \leq 0,05$). Hydrocarbon chain residue elongation at position C₅ of 1,2,4-triazole nucleus increases antipyretic activity of the synthesized compounds. Substitution of the phenyl to ethyl radical at the nitrogen atom N₄ in the molecules of 4-R-3-(morpholinomethylene)-1,2,4-triazole-5-thiones alkyl derivatives increases antipyretic effect of the synthesized compounds. The obtained results may be used for further new pharmacological tests of 1,2,4-triazole derivatives.

Електронна адреса для листування з автором: rsherbyna@mail.ru