

Ars et Scientia, Humanitas et Virtus!

ISSN 2708-6615 (print)

ISSN 2708-6623 (online)

УКРАЇНСЬКИЙ ЖУРНАЛ ВІЙСЬКОВОЇ МЕДИЦИНИ

ЩОКВАРТАЛЬНИЙ НАУКОВО-ПРАКТИЧНИЙ ЖУРНАЛ
УКРАЇНСЬКОЇ ВІЙСЬКОВО-МЕДИЧНОЇ АКАДЕМІЇ

**ТОМ 6
4.2025**

UKRAINIAN JOURNAL OF MILITARY MEDICINE

QUARTERLY SCIENTIFIC AND PRACTICAL JOURNAL OF
UKRAINIAN MILITARY MEDICAL ACADEMY

АКТУАЛЬНІ АСПЕКТИ ДІАГНОСТИКИ І ЛІКУВАННЯ		CURRENT ASPECTS OF DIAGNOSIS AND TREATMENT	
ПРИНЦИПИ ХІРУРГІЧНОГО ЛІКУВАННЯ ТОРАКОАБДОМІНАЛЬНИХ ПОРАНЕНЬ ПРИ БОЙОВІЙ ТРАВМІ	<80>	PRINCIPLES OF SURGICAL CARE OF THORACOABDOMINAL INJURIES IN BATTLE TRAUMA	<i>Ya.L. Zarutskiy, A.V. Verba, M.M. Davydiuk</i>
СУЧАСНІ ПІДХОДИ ДО ХІРУРГІЧНОГО ЛІКУВАННЯ ПОРАНЕНИХ З БОЙОВОЮ КОМБІНОВАНОЮ ХОЛОДОВОЮ ТЕРМОМЕХАНІЧНОЮ ТРАВМОЮ: ПОГЛЯД НА ПРОБЛЕМУ	<94>	MODERN APPROACHES TO SURGICAL TREATMENT OF PATIENTS WITH COMBAT COMBINED COLD THERMOMECHANICAL TRAUMA: VIEW ON THE PROBLEM	<i>S.O. Korol, I.P. Palii</i>
УСКЛАДНЕННЯ ЦУКРОВОГО ДІАБЕТУ У ВІЙСЬКОВОСЛУЖБОВЦІВ ЗСУ ПІД ЧАС ПОВНОМАСШТАБНОГО ВОЄННОГО КОНФЛІКТУ У 2022-2025 РОКИ, ОСОБЛИВОСТІ ДІАГНОСТИКИ І ПРОФІЛАКТИКИ	<98>	COMPLICATIONS OF DIABETES AMONG SERVICEMEN OF UKRAINIAN ARMED FORCES DURING THE FULL-SCALE WARFARE IN 2022-2025, FEATURES OF DIAGNOSTICS AND PREVENTION	<i>N.V. Popenko, A.O. Shapoval, I.A. Iliuk, O.A. Korobko</i>
ОСОБЛИВОСТІ ПАТОМОРФОЗУ ВАЖКИХ ВОГНЕПАЛЬНИХ ПОРАНЕНЬ ПЕЧІНКИ	<109>	FEATURES OF THE PATHOMORPHOSIS OF SEVERE GUNSHOT WOUNDS TO THE LIVER	<i>E.M. Khoroshun, V.V. Makarov, V.V. Nehoduiko, S.V. Tertyshny, E.V. Titov, A.P. Ryzhenko, O.A. Snitko</i>
ОСОБЛИВОСТІ КЛІНІЧНОГО ПЕРЕБІГУ ГРИБКОВОГО АЛЕРГІЧНОГО РИНОСИНУСИТУ У ВІЙСЬКОВОСЛУЖБОВЦІВ	<116>	FEATURES OF THE CLINICAL COURSE OF FUNGAL ALLERGIC RHINOSINUSITIS AMONG SERVICEMEN	<i>I.R. Tsvirinko, D. D. Zabolotna</i>
ВІЙСЬКОВА СЛУЖБА ЯК ФАКТОР РИЗИКУ ДЛЯ РОЗВИТКУ АВАСКУЛЯРНОГО НЕКРОЗУ ГОЛІВКОК СТЕГНОВОЇ КІСТКИ	<121>	MILITARY SERVICE AS A RISK FACTOR FOR DEVELOPMENT OF AVASCULAR NECROSIS OF THE FEMORAL HEAD	<i>S.O. Varzar, I.M. Samarsky</i>
ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ		ORIGINAL RESEARCH	
АНАЛІЗ ХАРЧОВОЇ ТА ЕНЕРГЕТИЧНОЇ ЦІННОСТІ ФАКТИЧНОГО ДОБОВОГО РАЦІОНУ ХАРЧУВАННЯ ВІЙСЬКОВОСЛУЖБОВЦІВ ЗБРОЙНИХ СИЛ УКРАЇНИ ПІД ЧАС ПРОХОДЖЕННЯ РЕАБІЛІТАЦІЙНОГО ЛІКУВАННЯ	<129>	ANALYSIS OF THE NUTRITIONAL AND ENERGY VALUE OF THE ACTUAL DAILY DIET OF SERVICEMEN OF THE ARMED FORCES OF UKRAINE DURING REHABILITATION	<i>Yu.M. Deputat, M.O. Kucher, O.A. Belov, V.M. Makhniuk, O.M. Ivanko, R.I. Kucher</i>
УДОСКОНАЛЕННЯ ДІАГНОСТИКИ КОГНІТИВНИХ РОЗЛАДІВ У ВІЙСЬКОВОСЛУЖБОВЦІВ З ХРОНІЧНОЮ ІШЕМІЄЮ МОЗКУ ПІД ЧАС ВІЙСЬКОВО-ЛІКАРСЬКОЇ ЕКСПЕРТИЗИ	<140>	IMPROVEMENT OF COGNITIVE DISORDERS DIAGNOSTICS AMONG MILITARY PERSONNEL WITH CHRONIC CEREBRAL ISCHEMIA DURING MILITARY MEDICAL EXPERTISE	<i>S.M. Stadnik, O.M. Radchenko, O.Y. Komarytsia</i>
ВІЙСЬКОВА ФАРМАЦІЯ		MILITARY PHARMACY	
АНАЛЬГЕЗУЮЧА ЕФЕКТИВНІСТЬ НОВИХ ПОХІДНИХ 1,2,4-ТРИАЗОЛУ В ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНІЙ МОДЕЛІ ВІСЦЕРАЛЬНОГО БОЛЮ: ПЕРСПЕКТИВИ ВІЙСЬКОВО-МЕДИЧНОГО ЗАСТОСУВАННЯ	<147>	ANALGESIC EFFECTIVENESS OF NEW 1,2,4-TRIAZOLE DERIVATIVES IN AN EXPERIMENTAL MODEL OF VISCERAL PAIN: PROSPECTS FOR MILITARY MEDICAL APPLICATION	<i>Yu.V. Karpenko, Ye.O. Mykhailyuk, O.P. Shmatenko, A.M. Solomennyi, O.O. Solomenna, V.V. Parchenko, B.P. Kyrychko</i>

ANALGESIC EFFECTIVENESS OF NEW 1,2,4-TRIAZOLE DERIVATIVES IN AN EXPERIMENTAL MODEL OF VISCERAL PAIN: PROSPECTS FOR MILITARY MEDICAL APPLICATION

**Yu.V. Karpenko¹, Ye.O. Mykhailyuk¹, O.P. Shmatenko², A.M. Solomenniy²,
O.O. Solomenna², V.V. Parchenko¹, B.P. Kyrychko³**

¹ Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Zaporizhzhia

² Ukrainian Military Medical Academy, Kyiv

³ Poltava State Agrarian University, Poltava

Introduction. Pain is a widespread reason for patients seeking medical care, significantly affecting their quality of life. Widely used non-narcotic analgesics, especially non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs), have limited clinical application due to prominent side effects such as gastrointestinal and renal damage. Metamizole (analgin), despite being effective, is also associated with severe complications like agranulocytosis, prompting the need for safer analgesic alternatives. Among promising candidates are 1,2,4-triazole derivatives, recognized for their broad spectrum of biological activities, including analgesic and anti-inflammatory effects.

Objective. To investigate the analgesic activity of new 1,2,4-triazole derivatives compared to sodium metamizole in an experimental rat model of visceral pain (acetic acid-induced writhing).

Materials and Methods. The study involved adult white outbred rats weighing 180-200 g, maintained under standard vivarium conditions following ethical guidelines. Synthesized 1,2,4-triazole derivatives were administered intraperitoneally at a dose of 50 mg/kg, similar to the reference drug sodium metamizole. Pain induction was performed using a 0.75% acetic acid solution, after which the number of pain-induced writhes was recorded. Analgesic efficacy was assessed based on the inhibition of pain response compared to the control group. Molecular docking analysis was conducted to explore potential mechanisms of action against key inflammatory targets (COX-2, iNOS, IKK).

Results. Administration of 1,2,4-triazole derivatives significantly reduced the number of acetic acid-induced writhes. Compound 1.8 demonstrated the highest efficacy, achieving 83.6% analgesia, surpassing sodium metamizole (49.2%). Other derivatives exhibited moderate to high activity (ranging from 43.2% to 80.9%). Molecular docking revealed that the most active compound, 1.8, possessed high affinity towards the enzymes COX-2 (–6.506 kcal/mol), iNOS (–6.959 kcal/mol), and IKK (–5.817 kcal/mol), supporting its potential as a broad-spectrum inhibitor of inflammatory mediators.

Conclusions. The study confirmed significant analgesic activity of the new 1,2,4-triazole derivatives. Among these, compound 1.8 showed exceptional efficacy, surpassing the reference drug sodium metamizole, suggesting it as a promising prototype for a non-narcotic analgesic with potentially improved safety profiles compared to traditional analgesics. These findings justify further preclinical studies aimed at developing new, effective, and safer analgesics based on the 1,2,4-triazole scaffold.

Keywords: 1,2,4-triazole, pyrimidine, analgesic activity, visceral pain, acetic acid-induced writhing.

АНАЛЬГЕЗУЮЧА ЕФЕКТИВНІСТЬ НОВИХ ПОХІДНИХ 1,2,4-ТРИАЗОЛУ В ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНІЙ МОДЕЛІ ВІСЦЕРАЛЬНОГО БОЛЮ: ПЕРСПЕКТИВИ ВІЙСЬКОВО-МЕДИЧНОГО ЗАСТОСУВАННЯ

**Ю.В. Карпенко¹, Є.О. Михайлюк¹, О.П. Шматенко², А.М. Соломенний²,
О.О. Соломенна², В.В. Парченко¹, Б. П.Киричко³**

¹ Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, м. Запоріжжя, Україна

² Українська військово-медична академія, м. Київ, Україна

³ Полтавський державний аграрний університет, м. Полтава, Україна

Вступ. Больовий синдром є поширеною причиною звернення пацієнтів за медичною допомогою, істотно впливаючи на якість життя. Широко застосовувані ненаркотичні анальгетики, особливо нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП), мають обмеження у застосуванні через виражені побічні ефекти (ураження ШКТ, нирок). Відомо також проблема з безпекою метамізолу (анальгін), пов'язана з ризиком агранулоцитозу, що спонукає пошук нових, ефективних та безпечних анальгетиків. Перспективними кандидатами для розробки нових знеболювальних засобів є похідні 1,2,4-триазолу, відомі своєю широкою біологічною активністю, включаючи анальгетичну та протизапальну.

Мета. Дослідити анальгезуючу активність похідних 1,2,4-триазолу у порівнянні з натрій метамізолом на моделі вісцерального болю («оцтовокислі корчі») у щурів.

Матеріали і методи. Дослідження проводили на статевозрілих білих безпородних щурах масою 180-200 г в умовах віварію, з дотриманням етичних стандартів. Синтезовані похідні 1,2,4-триазолу вводили внутрішньоочеревинно у дозі 50 мг/кг, аналогічно вводили референсний препарат – натрій метамізол. Для індукції болю застосовували 0,75% розчин оцтової кислоти, після чого реєстрували кількість больових «корчів». Ефективність визначали за ступенем інгібування больової реакції у порівнянні з контрольною групою. Для з'ясування потенційних механізмів дії проводили молекулярний докінг з ключовими мішенями (COX-2, iNOS, IKK).

Результати. Введення похідних 1,2,4-триазолу призвело до статистично значущого зниження кількості «оцтовокислих корчів». Найефективнішою була сполука 1.8, що демонструвала 83,6% анальгезії, перевершуючи ефективність метамізолу (49,2%). Інші похідні також показали помірну чи високу активність (від 43,2% до 80,9%). Молекулярний докінг показав, що найбільш активна сполука **1.8** має високу афінність до ферментів COX-2 (–6,506 ккал/моль), iNOS (–6,959 ккал/моль), IKK (–5,817 ккал/моль), що підтверджує її потенційний механізм як широкоспектрового інгібітора медіаторів запалення.

Висновки. Дослідження підтвердило високу анальгетичну активність нових похідних 1,2,4-триазолу. Серед них сполука 1.8 проявила особливо виражену активність, перевищуючи референсний метамізол, та може розглядатися як перспективний прототип ненаркотичного анальгетика з можливим більш безпечним профілем порівняно з традиційними препаратами. Отримані дані обґрунтовують доцільність подальших доклінічних випробувань для розробки нових ефективних і безпечних анальгетиків на основі 1,2,4-триазолу.

Ключові слова: 1,2,4-триазол, піримідин, анальгезуюча активність, вісцеральна біль, оцтовокислі корчі.

Вступ. Біль є однією з провідних причин звернень пацієнтів по медичну допомогу та істотно впливає на якість життя. Для полегшення болю широко застосовуються ненаркотичні анальгетики, зокрема нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП). Однак, традиційні НПЗП нерідко спричиняють побічні ефекти (передусім з боку шлунково-кишкового тракту та нирок), що обмежує їх клінічну ефективність [1]. Також існують ризики, пов'язані зі специфічними ненаркотичними анальгетиками: наприклад, метамізол (анальгін), хоч і довів свою ефективність при сильному гострому та хронічному болю, був заборонений у ряді країн через рідкісне, але смертельно небезпечне ускладнення – агранулоцитоз. Ці обставини актуалізують пошук нових безпечніших анальгетичних засобів.

Серед перспективних напрямків розробки анальгетиків виділяються похідні 1,2,4-триазолу. 1,2,4-Триазольне кільце привертає увагу медичних хіміків завдяки широкому спектру біологічної активності: такі сполуки проявляють протитуберкульозну [2], протигрибкову [3], протипухлинну [4], протисудомну [5], антидепресивну активність тощо, а також здатність полегшувати запалення і біль [6]. Наявні дані свідчать, що певні 1,2,4-триазольні похідні можуть чинити виражену анальгезуючу дію. Зокрема, раніше синтезовані триазольні похідні з різними замісниками проявили

знеболювальну активність у дослідях *in vivo*, а в окремих випадках ефективність таких сполук у тваринних моделях болю наближалась або навіть перевищувала активність референсних НПЗП. Це обґрунтовує доцільність спрямованого пошуку нових анальгетиків серед похідних 1,2,4-триазолу.

Таким чином, **метою** нашої роботи є дослідження анальгезуючої активності нових похідних 1,2,4-триазолу у моделі вісцерального болю «оцтовокислих корчів» у щурів порівняно з натрій метамізолом.

Матеріали і методи дослідження. *Об'єкти дослідження.* Досліди проведені на статевозрілих білих безпородних щурах масою 180-200 г, яких утримували в стандартних умовах віварію (температура 20-22 °С, відносна вологість ~50%, світловий режим 12/12 год, доступ до стандартного корму і води *ad libitum*). Експериментальний протокол був схвалений локальним комітетом з етики та відповідав міжнародним принципам поводження з лабораторними тваринами.

Хімічні сполуки. Сполуки представлені на рис. 1 синтезовано за відомими методиками [4, 7] з константами, що відповідають літературним даним. Досліджувані сполуки – похідні 1,2,4-триазолу отримані синтетично на кафедрі токсикологічної та неорганічної хімії. В якості референсного препарату застосовували натрій метамізол («Анальгін®»), як добре відомий ненаркотичний анальгетик.

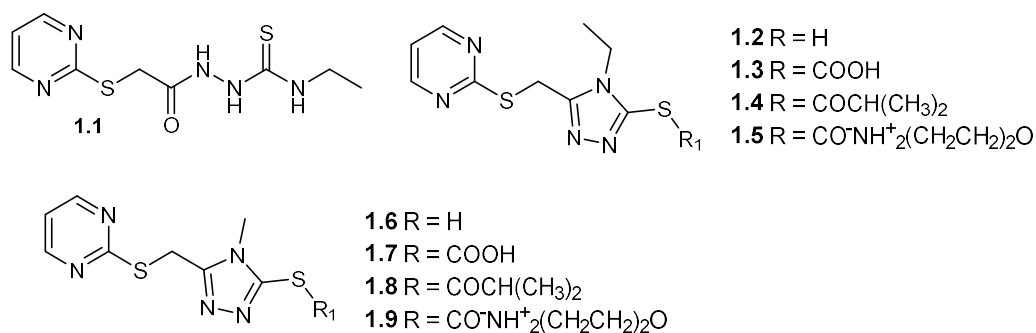


Рисунок 1. Молекулярні гібриди 1,2,4-триазолу та піримідин-2-тіолу як потенційні поліфункціональні агенти із низькою токсичністю.

Дизайн експерименту. Тварин рандомізовано розподілили на 11 груп по 5 щурів у кожній: контрольна (отримувала лише розчинник), група порівняння (натрій метамізол) та 9 експериментальних груп досліджуваних сполук. Попередньо, сполуки, що погано розчинні у воді суспендували у Твін-80 і розчиняли у потрібній кількості фізіологічного розчину. Водорозчинні сполуки (**1.5**, **1.9**) розчиняли відповідно і фізіологічному розчині. Сполуки вводили внутрішньоочеревинно одноразово, з розрахунку 50 мг/кг маси тіла (доза метамізолу та тестових сполук була однаковою). Через 60 хв після введення досліджуваних речовин усім тваринам внутрішньоочеревинно вводили розчин оцтової кислоти, щоб індукувати больовий синдром за методом «корчів» [8, 9]. З урахуванням літературних даних, оптимальною виявилась концентрація 0,75 % оцтової кислоти, яку вводили із розрахунку 10 мл/кг маси тіла щура. Цей хімічний ноцицептивний стимул спричиняє у гризунів характерну поведінкову реакцію – так звані «оцтовокислі корчі» (абдомінальні скручування): тварина вигинає спину, напружує черевну стінку і витягує задні лапи. Кількість таких «корчів» відображає інтенсивність больового відчуття. Після ін'єкції кислоти протягом перших 5 хв триває

розвиток больового синдрому, далі протягом 15 хв реєстрували кількість корчів у кожній тварини.

Механізм моделі. Відомо [10], що введення оцтової кислоти призводить до швидкого вивільнення в черевній порожнині медіаторів запалення, зокрема простагландинів PGE₂ та PGF₂α, які збуджують больові ноцицептори очеревини. Підвищення рівня простагландинів спостерігається вже через 5 хв після ін'єкції кислоти і зникає протягом ~90 хв. Аналгетичні засоби периферичної дії, зокрема інгібітори циклооксигенази (НПЗП) та неопіодні аналгетики, зменшують утворення простагландинів у цій моделі – встановлено, що різні інгібітори біосинтезу простагландинів суттєво гальмують вивільнення PGE₂ / PGF₂α, і ступінь цього гальмування узгоджується зі зменшенням кількості корчів. Таким чином, «оцтовокислий» тест дозволяє оцінити аналгезуючу дію переважно периферичних (неопіодних) аналгетиків.

Оцінка ефективності. Для кожної тварини підраховували загальну кількість корчів за 15 хв спостереження. На основі середніх групових значень обчислювали відсоток аналгезії (інгібування больової реакції) за формулою:

$$\% \text{ Аналгетична активність} = \frac{(C_k - C_d)}{C_k} \cdot 100,$$

де C_k – середня кількість корчів у контрольній групі, а C_d – середня кількість корчів у дослідній групі.

Отримані дані обробляли методами варіаційної статистики: розраховано середні величини (M) та стандартну помилку середнього ($\pm$ SEM). Достовірність відмін між групами оцінювали критерієм Ст'юдента, значущими вважали відмінності при $p < 0,05$.

Молекулярний докінг здійснювався за допомогою програми Autodock 4.2.6 [11-12].

Для скринінгу використовувалася кристалографічна структура ферментів людської циклооксигенази-2 (код кристалу 5F1A), індукцибельної NO-синтаза (код кристалу 1NSI) і інгібітор ІкВ-кінази (код кристалу 3RZF), отримана з RCSB The Protein Data Bank. Візуалізація результатів проводилася за допомогою Schrödinger Release 2018-1: Schrödinger, LLC, New York, NY, 2018. Параметри сітки для зв'язування становили 30 Å × 30 Å × 30 Å, що забезпечувало достатньо

великий простір для охоплення всієї області ферменту.

Результати дослідження. Після внутрішньочеревного введення 0,75%-вого розчину оцтової кислоти в щурах спостерігали занепокоєність, через 2-3 хв після застосування почали з'являтися характерні рухи тварин, а саме: мимовільні скорочення черевних м'язів живота, що чергувались з їх розслабленням, витягуванням задніх кінцівок, прогинанням спини тощо. Впродовж наступних 15 хв підраховували кількість таких корчів для кожної тварини. В контрольній групі спостерігали оцтовокислі корчі (в середньому 18,3 специфічних рухів за 15 хв), що були зумовлені виникненням вісцерального болю. Застосування натрій метамізолу достовірно зменшувало кількість корчів: у групі їх зареєстровано $18,3 \pm 2,1$ за 15 хв, що приблизно на 49,2% менше, ніж у контролі (табл. 1).

Досліджувані 1,2,4-триазольні сполуки також виявили аналгетичну активність різного ступеня. Найбільш виражений ефект продемонструвала сполука **1.8** – у цій групі тварин зафіксовано лише $3,0 \pm 0,3$ корчів, що відповідає 83,6% аналгезії відносно контролю. Аналгетична активність **1.8** навіть перевищила дію натрій метамізолу на 34,4% при тестовій дозі 50 мг/кг. Інші триазольні похідні показали помірну анальгезуючу дію: так, у групі 1.3 кількість корчів становила $3,5 \pm 2,7$ (пригнічення болю 80,9%), у групі **1.4** – $4,2 \pm 0,3$ (аналгезія 77%), а найменший ефект був у сполуки **1.7** ($10,4 \pm 2,6$ корчів, близько 43,2% аналгезії). Усі досліджувані похідні 1,2,4-триазолу достовірно знижували больову реакцію порівняно з контролем ($p < 0,05$ для кожної групи). Отже, серед синтезованих 1,2,4-триазолів виявлено кілька перспективних знеболювальних агентів, особливо сполуки **1.1-1.4, 1.8, 1.9** – ефективність яких перевищує дію референсного.

Таблиця 1

Анальгезуюча активність похідних 1,2,4-триазолу в тесті «оцтовокислих корчів» у щурів ($M \pm SEM, n = 5$)

Сполука	Кількість корчів за 15 хв, М ± SEM	Анальгезія, % від контролю	Доза, мг/кг
Контроль	18,3 ± 2,1	0% (базовий рівень)	-
Натрій метамізол	9,3 ± 1,8 *	49,2	50 мг/кг
1.1	6,3 ± 2,4 *	65,6	
1.2	7,1 ± 1,3 *	61,2	
1.3	3,5 ± 2,7 *	80,9	
1.4	4,2 ± 0,3 *	77	
1.5	10,0 ± 1,1 *	45,4	
1.6	10,2 ± 1,1 *	44,3	
1.7	10,4 ± 2,6 *	43,2	
1.8	3,0 ± 0,3 *	83,6	
1.9	9,1 ± 0,5 *	50,3	

Примітка: * – різниця порівняно з контролем достовірна при $p < 0,05$.

Отримані результати підтверджують перспективність 1,2,4-триазольного фармакофору для створення нових ненаркотичних аналгетиків. Всі протестовані похідні гібридів 1,2,4-триазолу та піримідину статистично значуще знижували больову реакцію у щурів в моделі оцтовокислих корчів, що вказує на їхню здатність послаблювати вісцеральний біль. Механізм цього ефекту ймовірно пов'язаний з периферичною антиноцицептивною дією, зокрема інгібуванням синтезу простагландинів та інших медіаторів запалення. Відомо, що абдомінальні корчі, індуковані оцтовою кислотою, значною мірою опосередковані

локальним утворенням простагландинів (PGE₂, PGF_{2α}) та інших алгогенних факторів у черевній порожнині. Класичні НПЗП і споріднені засоби знеболення зменшують цю реакцію, гальмуючи фермент циклооксигеназу: так, показано, що застосування різних інгібіторів ЦОГ запобігає підвищенню рівнів простагландинів і відповідно зменшує кількість «корчів» у тварин. Ймовірно, досліджені триазольні сполуки мають подібний периферичний механізм дії – прямий або опосередкований вплив на каскад арахідонової кислоти, що потребує подальшого підтвердження. Не можна виключати й інших шляхів реалізації

аналгезії. Зокрема, деякі похідні 1,2,4-триазолу здатні одночасно пригнічувати синтез лейкотрієнів через блокаду 5-ліпоксигенази або активність ферменту епоксидгідролази, підсилюючи протизапальний та знеболювальний ефект. Інші перспективні молекули цього класу діють як подвійні інгібітори індукцибельної NO-синтази (iNOS) і синтезу простагландинів, що також зменшує запалення і біль. У наших експериментах специфічні біохімічні мішені не досліджувалися, проте отримані *in vivo* дані слугують відправною точкою для детальніших фармакологічних досліджень механізмів дії триазольних аналгетиків.

Аналіз структури і активності досліджених сполук може пояснити відмінності у їх аналгетичному ефекті. Попередні роботи відзначали, що наявність певних замісників у молекулах 1,2,4-триазолу впливає на вираженість аналгезії. Зокрема, похідні з електронегативними групами (наприклад, хлоро-, ацил-, алкіл- замісниками) демонстрували високу знеболювальну активність, тоді як деякі інші фрагменти (арильні, фуранілові, диметиламіногрупи) забезпечували лише помірний ефект. В нашому ряді сполука **1.8** потенційно містить фармакофорні групи, що підвищують

антиноцицептивну дію, про що свідчить її максимальний ефект.

Детальніші дослідження методом молекулярного докінгу та моделювання дозволили ідентифікувати рецепторні мішені сполуки **1.8** та натрій метамізолу та визначити ключові фрагменти, відповідальні за взаємодію з ними. Це узгоджується з характером використаної моделі болю (вісцеральний хімічний подразник). Оцінювання енергії зв'язування досліджуваних сполук з трьома ключовими ферментативними мішенями [13-15] – циклооксигеназою-2 (COX-2, PDB ID: 5F1A), індукцибельною NO-синтазою (iNOS, PDB ID: 1NSI) та кіназою IKK (PDB ID: 3RZF) – дозволило виділити три найбільш перспективні кандидати з точки зору потенційної протизапальної активності (рис. 2).

Сполука **1.8** виявила найвищу активність щодо ферменту COX-2 (–6,506 ккал/моль) і водночас демонструвала значну спорідненість до iNOS (–6,959 ккал/моль) та IKK (–5,817 ккал/моль) і все результати менше за натрій метамізол (табл. 2). Це свідчить про її потенціал як широкоспектрового інгібітора медіаторів запалення.

Таблиця 2

Результати молекулярного докінгу сполук на ферментах

Хімічна сполука	Енергія зв'язку (ккал/моль)		
	5F1A	1NSI	3RZF
Натрій метамізол	–6,777	–7,355	–6,706
Сполука 1.8	–6,506	–6,959	–5,817

Похідні тіопіримідину та 1,2,4-триазолу демонструють перспективні протизапальні властивості, що підтверджується результатами *in silico* досліджень. Зокрема, сполуки **1.8** виявила вищу афінність до ключових мішеней запалення – COX-2, iNOS та IKK ніж натрій метамізол, що збігається з отриманими експериментальними даними.

Варто підкреслити, що жодна з випробуваних сполук не викликала у щурів помітних побічних ефектів у ході експерименту. Поведінка тварин після введення триазольних похідних не відрізнялась від контрольної (до ін'єкції кислоти): не спостерігалось седації, атаксії чи будь-яких ознак токсичності. Це узгоджується з попередніми даними [16-17], які також не відзначали гострої токсичності у тварин при застосуванні нових триазольних сполук у

дозах, значно вищих за терапевтичні. Таким чином, сполука **1.8** та споріднені їй сполуки мають сприятливий первинний профіль безпеки, хоча остаточні висновки щодо токсичності потребують розширених досліджень (зокрема, хронічної токсичності, впливу на систему крові, шлунково-кишковий тракт тощо).

Важливим результатом є виявлення серед досліджуваних сполук лідера з високою анальгетичною активністю – сполуки **1.8**. За ефективністю (83,6% аналгезії) перевершувала метамізол при однаковій дозі 50 мг/кг. Це дозволяє розглядати ізопропіл 2-((4-метил-5-((піримідин-2-ілтіо)метил)-4Н-1,2,4-триазол-3-іл)тіо)ацетат як перспективний прототип потенційного лікарського засобу.

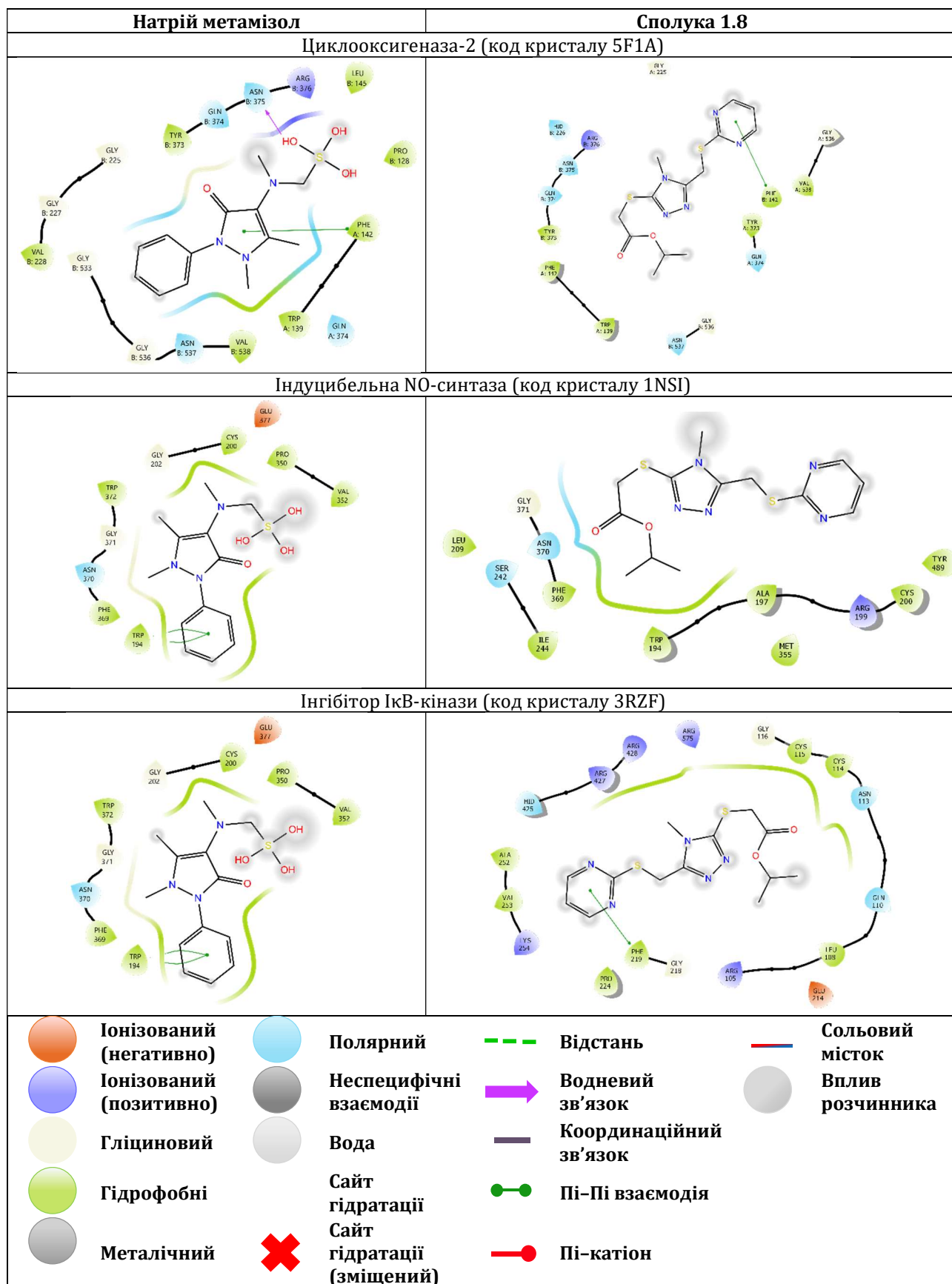


Рисунок 2. Мережа взаємодії між ферментами та сполуками «Анальгін®» і 1.8 (негативно заряджені залишки показано червоним, полярні залишки – блакитним та гідрофобні залишки – зеленим кольором)

Цікаво, що за хімічною структурою **1.8** належить до гетероциклів 1,2,4-триазолу і піримідину, тоді як натрій метамізол – похідне піразолону; отже, сполука **1.8** представляє іншу хімічну родину анальгетиків, здатну конкурувати з класичними препаратами. Варто зазначити, що натрій метамізол, будучи давно відомим ефективним анальгетиком, має серйозний недолік – ризик розвитку агранулоцитозу. Якщо нові триазольні сполуки (зокрема **1.8**) не матимуть подібних небезпечних побічних ефектів, вони можуть стати більш безпечною альтернативою натрій метамізолу та іншим «старим» анальгетикам. Так, у дослідженнях на тваринах вже показано, що впровадження фрагментів 1,2,4-триазолу до структури відомих НПЗП здатне знизити їх ульцерогенність: похідні ібупрофену, які містять триазольне ядро, виявили знеболювальну та протизапальну активність, при цьому майже не спричиняли ушкоджень слизової шлунку на відміну від вихідного ібупрофену. Можна припустити, що триазольні анальгетики будуть краще переноситися пацієнтами і матимуть більш сприятливий профіль безпеки, проте це питання потребує спеціального вивчення на наступних етапах.

У контексті порівняння з референсним препаратом слід зазначити, що натрій метамізол хоча і залишається популярним анальгетиком (особливо в країнах Східної Європи та Латинської Америки), у багатьох державах практично не застосовується через ризик агранулоцитозу. Тому, пошук нових анальгетиків, альтернативних натрій метамізолу, є актуальним напрямком. Отримані нами результати демонструють, що за знеболювальною ефективністю деякі 1,2,4-триазольні похідні можуть конкурувати з натрій метамізолом. Це відкриває можливість подальшої розробки на їх основі інноваційних лікарських засобів від болю. Особливий інтерес становить сполука **1.8**, яка поєднує високу активність із, ймовірно, відмінним від анальгіну механізмом дії та хімічною структурою. У разі підтвердження

сприятливого профілю безпеки, **1.8** може стати прототипом нового ефективного ненаркотичного анальгетика.

Висновки

1. Анальгезуюча активність похідних 1,2,4-триазолу підтверджена на моделі «оцтовокислих корчів» у щурів. Усі досліджувані сполуки достовірно зменшували кількість больових корчів у порівнянні з контрольною групою, що свідчить про їх здатність полегшувати больові відчуття.

2. Ефективність залежить від хімічної структури сполуки. Серед чотирьох протестованих похідних вираженість анальгетичного ефекту варіювала від помірної (~30-40% знеболення для DKP-130 та DKP-120) до високої (~60% для DKP-121). Найбільш активною стала сполука **1.8**, яка в дозі 50 мг/кг забезпечила близько 80% анальгезії – на рівні або дещо вище, ніж референсний препарат натрій метамізол.

3. Сполука **1.8** є перспективним кандидатом для подальших досліджень як потенційний анальгетик. Її одноразове застосування практично зрівнялося за ефективністю з метамізолом, при цьому **1.8** належить до іншого класу (1,2,4-триазолів), що дозволяє сподіватися на інший профіль безпеки. Сполука **1.8** може слугувати «лід-кандидатом» для розробки нового знеболювального засобу після проведення розширених доклінічних випробувань.

Перспективи подальших досліджень.

Отримані результати розширюють уявлення про 1,2,4-триазолі як перспективні сполуки з анальгетичною активністю. Виявлена здатність похідних цього класу ефективно зменшувати больову реакцію у тварин свідчить про доцільність їх подальшої розробки. Нові сполуки можуть лягти в основу створення ефективних і безпечніших лікарських засобів для лікування больового синдрому, що має важливе значення з огляду на обмеження сучасних анальгетиків і створення нових вітчизняних лікарських засобів для потреб гуманної медицини.

References

1. Gajanan Khanage, S., Raju, A., Baban Mohite, P., & Bhanudas Pandhare, R. (2013). Analgesic activity of some 1,2,4-triazole heterocycles clubbed with pyrazole, tetrazole, isoxazole and pyrimidine. *Advanced Pharmaceutical Bulletin*, 3(1), 13-18. <https://doi.org/10.5681/apb.2013.003>.
2. Gotsulya, A., Zazharskyi, V., Parchenko, V., Davydenko, P., Kulishenko, O., & Brytanova, T. (2022). N'-(2-(5-((Theophylline-7-yl)methyl)-4-ethyl-1,2,4-triazole-3-ylthio)acetyl) isonicotinohydrazide as antitubercular agents. *Hacettepe University Journal of the Faculty of Pharmacy*, 42(3), 149-155. <https://doi.org/10.52794/hujpharm.1011368>.
3. Nakiwala, R., Dasgupta, N., Wilson, R., Lutter, E. I., & Bolliger, J. L. (2025). Access to Substituted Tricyclic Heteroarenes by an Oxidative Cyclization

- Reaction and Their Antifungal Performance. *Pharmaceuticals*, 18(2), 249. <https://doi.org/10.3390/ph18020249>.
4. Karpenko, Y., Tüzün, G., Parchenko, V., Köse, F. A., Ogloblina, M., Yıldırım, Ş., Bushuieva, I., Kocyigit, U. M., Khilkovets, A., Tüzün, B., & Parchenko, M. (2025). Cytotoxic potential of novel triazole-based hybrids: Design, synthesis, in silico evaluation, and in vitro assessment against cancer cell lines. *Bioorganic Chemistry*, 163, 108749. <https://doi.org/10.1016/j.bioorg.2025.108749>.
5. Yuriy, K., Kusdemir, G., Volodymyr, P., Tüzün, B., Taslimi, P., Karatas, O. F., Sayın, K. (2023). A biochemistry-oriented drug design: synthesis, anticancer activity, enzymes inhibition, molecular docking studies of novel 1,2,4-triazole derivatives. *Journal of Biomolecular Structure and Dynamics*, 42(3), 1220-1236. <https://doi.org/10.1080/07391102.2023.2253906>.
6. Tozkoparan, B., Aytaç, S. P., Gürsoy, Ş., & Aktay, G. (2012). Design and synthesis of some thiazolotriazolyl esters as anti-inflammatory and analgesic agents. *Medicinal Chemistry Research*, 21, 192-201. <https://doi.org/10.1007/s00044-010-9508-x>.
7. Karpenko, Y., Medvedeva, K., Solomennyy, A., Rudenko, O., Panasenko, O., Parchenko, V., & Vasyuk, S. (2025). Design, synthesis, molecular docking, and antioxidant properties of a series of new S-derivatives of ((1,2,4-triazol-3(2H)-yl)methyl)thiopyrimidines. *ScienceRise: Pharmaceutical Science*, 1 (53), 62-70. <https://doi.org/10.15587/2519-4852.2025.312075/>
8. Koohi-Hosseinabadi, O., Koohpeyma, F., Safarpour, A. R., Nematollahy, P., Kazemi, M., Shahriarirad, R., Tanideh, R., Mojahedtaghi, M., Ghaemmaghami, P., Iraj, A., Goudarzi, K., & Tanideh, N. (2025). Antioxidant and anti-inflammatory effects of Equisetum arvense L. on acid-induced ulcerative colitis in rats. *Scientific Reports*, 15, 13727. <https://doi.org/10.1038/s41598-025-97693-x>.
9. Ghorab, M. M., El-Gazzar, M. G. M., Soliman, A. M., Abdou, F. Y., & El-Sabbagh, W. A. (2025). Design and synthesis of novel diclofenac-based quinazoline derivatives enhancing cisplatin and radiation impacts via MyD88 and COX-2/PGE2 modulation. *European journal of medicinal chemistry*, 298, 117997. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2025.117997>.
10. Das, A. K., Islam, A. F. M. M., Rouf, M. A., Preonto, M. L. R., Paul, P., Hassan, M. J., Hossain, M. S., & Rahman, M. H. (2025). Evaluation of analgesic, anti-inflammatory, antioxidant, toxicity, molecular docking, and ADMET analysis of ibuprofen derivatives. *ChemistrySelect*, 10(28), e202406044. <https://doi.org/10.1002/slct.202406044>.
11. Morris, G. M., Huey, R., Lindstrom, W., Sanner, M. F., Belew, R. K., Goodsell, D. S., & Olson, A. J. (2009). AutoDock4 and AutoDockTools4: Automated docking with selective receptor flexibility. *Journal of Computational Chemistry*, 30(16), 2785-2791. <https://doi.org/10.1002/jcc.21256>.
12. Bugnon, M., Röhrig, U. F., Goullieux, M., Perez, M. A. S., Daina, A., Michielin, O., & Zoete, V. (2024). SwissDock 2024: Major enhancements for small-molecule docking with Attracting Cavities and AutoDock Vina. *Nucleic Acids Research*. <https://doi.org/10.1093/nar/gkae300>.
13. Ahmadi, M., Bekeschus, S., Weltmann, K. D., von Woedtke, T., & Wende, K. (2022). Non-steroidal anti-inflammatory drugs: recent advances in the use of synthetic COX-2 inhibitors. *RSC Medicinal Chemistry*, 13(5), 471-496. <https://doi.org/10.1039/d1md00280e>.
14. Pattnaik, S., Murmu, S., Prasad Rath, B., Singh, M. K., Kumar, S., & Mohanty, C. (2024). In silico screening of phytoconstituents as potential anti-inflammatory agents targeting NF-κB p65: An approach to promote burn wound healing. *Journal of Biomolecular Structure and Dynamics*, 1-29. <https://doi.org/10.1080/07391102.2024.2306199>.
15. Ranaweera, B. V. L. R., Edward, D., Harasgama, J. C., Abeysekera, A. M., Weerasena, O. V. D. S. J., & Handunnetti, S. M. (2025). Anti-inflammatory activity and selective inhibition of iNOS gene expression by a polyherbal formulation. *Journal of Ayurveda and Integrative Medicine*, 16(1), 1-7. <https://doi.org/10.1016/j.jaim.2024.101049>.
16. Zazharskyi, V. V., Bigdan, O. A., Parchenko, V. V., Karpenko, Y. V., Zazharska, N. M., Mykhailiuk, Y. O., Kulishenko, O. M., Davydenko, P. O., Kulish, S. M., & Gutty, B. V. (2024). Toxicity parameters of a new 1,2,4-triazole derivative when subcutaneously injected to guinea pigs. *Regulatory Mechanisms in Biosystems*, 15(1), 166-170. <https://doi.org/10.15421/022424>.

Конфлікт інтересів: відсутній.

Conflicts of Interest: authors have no conflict of interest to declare.

Відомості про авторів:

Карпенко Ю.В. ^{A-F} – кандидат хімічних наук, доцент, доцент кафедри токсикологічної та неорганічної хімії Запорізького державного медико-фармацевтичного університету, м. Запоріжжя, Україна. E-mail: karpenko.y.v@gmail.com. <https://orcid.org/0000-0002-4390-9949>

Михайлюк Є.О. ^{B, C} – кандидат фармацевтичних наук, доцент кафедри клінічної фармації, фармакотерапії, фармакогнозії та фармацевтичної хімії Запорізького державного медико-фармацевтичного університету, м. Запоріжжя, Україна. <https://orcid.org/0000-0002-5336-3900>

Шматенко О.П. ^{B, E} – доктор фармацевтичних наук, професор, заслужений працівник фармації України, начальник кафедри військової фармації Української військово-медичної академії, м. Київ, Україна. E-mail: mavad@ukr.net. <https://orcid.org/0000-0002-6145-460X>

Соломенний А.М. ^{A, D, F} – підполковник медичної служби, доктор фармацевтичних наук, професор, доцент кафедри військової фармації Української військово-медичної академії, м. Київ, Україна. E-mail: solomennyy@ukr.net. <https://orcid.org/0000-0002-9562-8321>

Соломенна О.О. ^{B, C} – кандидат фармацевтичних наук, доцент, професор кафедри військової фармації Української військово-медичної академії, м. Київ, Україна. E-mail: davidenko@vnm.edu.ua. <https://orcid.org/0000-0002-5505-8213>

Парченко В.В. ^{B, E} – доктор фармацевтичних наук, професор кафедри токсикологічної та неорганічної хімії Запорізького державного медико-фармацевтичного університету, м. Запоріжжя, Україна. <https://orcid.org/0000-0002-2283-1695>

Киричко Б.П. ^{B, C} – доктор ветеринарних наук, професор, завідувач кафедри хірургії та акушерства Полтавського державного аграрного університету, м. Полтава, Україна. <https://orcid.org/0000-0003-1463-5501>

A – концепція та дизайн дослідження; B – збір даних; C – аналіз та інтерпретація даних;

D – написання статті; E – редагування статті; F – остаточне затвердження статті

Information about the authors:

Karpenko Yu.V. ^{A-F} – candidate of chemical sciences, senior lecturer of the department of natural sciences for foreign students and toxicological chemistry, Zaporizhia State Medical and Pharmaceutical University, Zaporizhia, Ukraine. E-mail: karpenko.y.v@gmail.com. <https://orcid.org/0000-0002-4390-9949>

Mykhailiuk Ye.O. ^{B, C} – Candidate of Pharmaceutical Sciences, Associate Professor of the Department of Clinical Pharmacy, Pharmacotherapy, Pharmacognosy and Pharmaceutical Chemistry of the Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Zaporizhzhia, Ukraine. <https://orcid.org/0000-0002-5336-3900>

Shmatenko O.P. ^{B, E} – Doctor of Pharmaceutical Sciences, Professor, Head of the Department of Military Pharmacy, Ukrainian Military Medical Academy, Kyiv, Ukraine. E-mail: mavad@ukr.net. <https://orcid.org/0000-0002-6145-460X>

Solomennyy A.M. ^{A, D, F} – Lieutenant Colonel of the Medical Service, Doctor of Pharmacy, Professor, Associate Professor of the Department of Military Pharmacy, Ukrainian Military Medical Academy, Kyiv, Ukraine. E-mail: solomennyy@ukr.net. <https://orcid.org/0000-0002-9562-8321>

Solomenna O.O. ^{B, C} – Candidate of Pharmaceutical Sciences, Associate Professor, Professor of the Department of Military Pharmacy, Ukrainian Military Medical Academy, Kyiv, Ukraine. E-mail: davidenko@vnm.edu.ua. <https://orcid.org/0000-0002-5505-8213>

Parchenko V.V. ^{B, E} – Doctor of Pharmaceutical Sciences, Professor of the Department of Toxicological and Inorganic Chemistry of the Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Zaporizhzhia, Ukraine. <https://orcid.org/0000-0002-2283-1695>

Kyrychko B.P. ^{B, C} – Candidate of Veterinary Sciences, Professor, Head of the Department of Surgery and Obstetrics Poltava State Agrarian University, Poltava, Ukraine. <https://orcid.org/0000-0003-1463-5501>

A – research concept and design; B – data collection; C – data analysis and interpretation; D – writing an article; E – article editing; F – final approval of the article.

Адреса для листування: вул. Князів Острозьких 45/1, м. Київ, Україна, 01011

