

заліза – 22 мкг/г. Значний вміст цинку спостерігається на всіх етапах розвитку пуп'янків – 19-23 мкг/г.

3. В сировині виявлено 18 амінокислот, з них 9 незамінних: лізин, гістидин, аргінін, треонін, валін, метіонін, ізолейцин, лейцин, фенілаланін. При цьому спостерігається значний вміст: кислоти аспарагінової (15,76%, 14,87%, 13,30%); кислоти глутамінової (12,47%, 10,40%, 20,80%); лейцину (8,17%, 6,96%, 8,22%); аланіну (6,63%, 5,61%, 7,37%); серину (6,57%, 5,52%, 5,80%); лізину (4,44%, 5,07%, 5,38%).

ЛІТЕРАТУРА

1. Барабой В.А. Антиоксиданти. – Киев: Книга-Плюс, 2006. – 462 с.
2. Биологически активные вещества лекарственных растений / Георгиевский В.П., Комиссаренко Н.Ф., Дмитрук С.Е. – Новосибирск: Наука. Сиб. отд-ние, 1990. – С.191-197.
3. Горбачева Л.А., Дрозд Г.А., Гришкowieц В.И., Ермакова А.Е. Фитоиммунологическое исследование плодов софоры японской и разработка метода количественного определения сапонинов // Человек и его здоровье / Курск. гос. мед. ун-т. – 1998. – № 1. – С. 257-259.
4. Демешко О.В., Ковальов С.В., Комісаренко С.М. Вивчення

амінокислотного складу листя *Robinia pseudoacacia* L. // Фармаком. – 2004. – №4. С. 1-4.

5. Западнюк В.И., Курпраш Л.П., Заика М.У., Безверхая И.С. Аминокислоты в медицине. – Киев: Здоров'я, 1982. – 200с.

6. Максютин Н.П. Путь к здоровью с целительными силами Природы. Часть 1. Питание, биологически активные вещества растений и здоровье. – К.: 2003. С. 106-133.

7. Максютин Н.П., Чолак І.С., Бурмака О.В. Порівняльне дослідження екстракції флавоноїдів з пуп'янків та плодів софори японської // Науков. вісник Нац. мед. ун-тету ім. О.О. Богомольця – 2006. – № 4. – С. 59-63.

8. Скальный А.В. Микроэлементы человека (диагностика и лечение). Практическое руководство для врачей и студентов медвузов. М., 1999.

9. Сокольчик И.Г., Кухта В.К., Олецкий Е.И., Лисицина Л.П., Полякова З.И., Василькова Т.В. Влияние некоторых биофлавоноидов на ферментативную антиоксидантную защиту организма // Здравоохран. Белоруссии. – 1991. – № 10. – С. 31-32.

10. Черонис Н.Д., Ма Т.С. Микро- и полумикрометоды органического анализа / Под ред. В.А. Климова. – М.: Химия, 1973. – 576 с.

11. Химическая энциклопедия / Под. ред. И.Л. Кнунянц. – Москва: Советская энциклопедия, 1988.

Відомості про авторів: Чолак Ірина Семенівна, асистент кафедри фармакогнозії та ботаніки Київського Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця.

Адреса для листування: 02098, Київ, вул. Березняківська д.38, кв. 36

Телефон: д. (044) 550-42-33, р. 235-90-66, м. 8-067-793-05-34

УДК 615.254.1:547.192

В.В. Шикова¹, Б.А. Самура¹, О.І. Панасенко², Е.Г. Книш²

ДОСЛІДЖЕННЯ ЗАЛЕЖНОСТІ АНАЛЬГЕТИЧНОЇ АКТИВНОСТІ ВІД ХІМІЧНОЇ СТРУКТУРИ В РЯДУ 4-МОНО- ТА 3,5-ДИЗАМІЩЕНИХ 1,2,4-ТРИАЗОЛУ

¹Національний фармацевтичний університет, м. Харків

²Запорізький державний медичний університет

Ключові слова: 4-моно- та 3,5-дизаміщені 1,2,4-триазолу, анальгетична активність.

Ключевые слова: 4-моно- та 3,5-дизамещенные 1,2,4-триазола, анальгетическая активность.

Key words: 4-mono- and 3,5-disubstituted of 1,2,4-triazole, analgetic activity.

Проведено дослідження впливу 4-моно- та 3,5-дизаміщених 1,2,4-триазолу на чутливість вісцеральних ноцицепторів. Встановлено, що найбільший анальгетичний ефект було виявлено у сполуки 27, яка зменшувала чутливість ноцицепторів до хімічного подразника на 34,7%. Заміна *o*-оксифенільного (спол. 27) радикалу на атом гідрогену (спол. 25), метильний (спол. 26), піридинний (спол. 28) та пропильний (спол. 23) замісники призводить до зменшення анальгетичної активності. Введення у молекулу триазолу *n*-диметиламіно бензиліденамінового, *n*-бромбензиліденамінового, оксифенільного, метильного замісників сприяє появі анальгетичного ефекту серед досліджуваних речовин.

Проведено исследование влияния 4-моно- В 3,5-дизамещенных 1,2,4-триазола на чувствительность висцеральных ноцицепторов. Анальгетическую активность определяли по методу укусных корчей. Установлено, что наибольший анальгетический эффект был выявлен у соединения 27, которое уменьшало чувствительность ноцицепторов к химическому раздражителю на 34,7%. Замена *o*-оксифенильного (соед. 27) радикала на атом водорода (соед. 25), метильный (соед. 26), пиридинный (соед. 28) и пропильный (соед. 23) заместители приводит к уменьшению анальгетической активности. Введение в молекулу триазола *n*-диметиламинобензиліденамінового, *n*-бромбензиліденамінового, оксифенільного, метильного заместителей способствует проявлению анальгетического эффекта среди исследуемых веществ.

Researche about influence of 4-mono- and 3,5-disubstituted of 1,2,4-triazole on sensitivity of visceral nociceptors was carry out. Analgetic activity determined on method of acetic convulsions. Fixed, that greatest analgetic effect had compound 27, which decreased sensitivity of nociceptors to chemical agent by 34,7%. Substitution *o*-oxyphenylic (comp. 27) radical on hydrogenous atom (comp. 25) or methyl (comp. 26), pyridil (соед. 28) and propyl (comp. 23) substitutes decreased analgetic activity. Addition to molecula of triazole *p*-dymetylaminobenzyliденamine, *p*-brominbenzyliденamine, oxyphenyl, methyl substitutions further by manifestation of analgetic effect among investigated substances.

Проблема болу та анальгезії займає одне з центральних місць в сучасній медицині. Біль є найбільш розповсюдженим клінічним симптомом, який супроводжує перебіг багатьох гострих та хронічних захворювань, пов'язаних з враженням опорно-рухового апарату [13]. Мільйони людей страждають від болі: в суглобах, ревматоїдному артриті, остеоартрозі, м'язах та ін. Перед лікарем кожного разу стає питання про необхідність надання ефективної медичної до-

помоги для зняття болі та покращення моторної активності, психічного і соматичного статусу, зниження проблем соціального значення [3, 11, 12].

Для усунення та полегшення больових синдромів застосовують нестероїдні протизапальні засоби (НПЗЗ), які за механізмом дії мають периферичний і центральний фактори впливу на ноцицептивну систему [2]. Анальгетичний ефект пов'язаний з пригніченням активності циклооксигенази –



Анальгетична активність 4-моно- и 3,5-дизаміщених 1,2,4-триазола

Сполука №	Доза, мг/кг	Кількість корчів за 30 хв.	Анальгетична активність, %	Сполука №	Доза, мг/кг	Кількість корчів за 30 хв.	Анальгетична активність, %
1	6,9	68,4 ± 6,42	–	26	8,8	41,5 ± 6,19	30,1
2	3,7	52,9 ± 7,26	15,2	27	4,2	38,8 ± 4,29	34,7
3	5,9	49,7 ± 7,36	20,4	28	3,4	45,6 ± 5,72	23,2
4	6,3	52,2 ± 6,88	16,4	29	3,1	58,9 ± 6,12	0,9
5	5,5	71,8 ± 6,92	–	30	9,3	60,1 ± 4,28	–
6	7,3	66,9 ± 7,26	–	Контроль		59,4 ± 7,26	100
7	9,1	75,8 ± 5,82	–	31	3,9	61,7 ± 6,25	2,3
8	8,9	68,4 ± 5,64	–	32	3,5	52,4 ± 5,88	17,4
9	10,3	70,5 ± 5,29	–	33	5,2	55,1 ± 5,74	13,1
10	10,5	56,7 ± 5,31	9,1	34	10,2	57,4 ± 5,61	9,5
Контроль		62,4 ± 5,61	100	35	3,1	60,6 ± 4,22	4,4
11	7,5	52,9 ± 4,84	10,0	36	11,5	68,1 ± 5,74	–
12	4,9	58,6 ± 5,16	0,4	37	10,9	69,7 ± 6,81	–
13	7,1	51,2 ± 4,82	12,9	38	2,7	75,2 ± 7,14	–
14	9,2	48,6 ± 4,94	17,4	39	2,8	71,4 ± 7,26	–
15	10,5	45,2 ± 5,62	23,1	40	2,9	48,6 ± 6,42	23,4
16	6,6	60,4 ± 4,78	–	Контроль		63,4 ± 5,82	100
17	4,9	68,4 ± 6,12	–	41	8,1	49,8 ± 5,46	18,8
18	11,4	48,9 ± 5,64	16,8	42	10,6	47,2 ± 6,18	23,1
19	11,5	57,3 ± 5,22	2,6	43	8,8	52,5 ± 5,21	14,4
20	12,6	71,4 ± 6,14	–	44	9,7	45,9 ± 4,84	25,2
Контроль		58,8 ± 6,54	100	45	6,7	51,2 ± 5,34	16,6
21	7,8	55,3 ± 5,72	7,9	46	11,1	53,8 ± 5,42	12,3
22	9,7	54,1 ± 5,26	8,9	47	11,7	43,1 ± 4,87	29,8
23	5,4	55,2 ± 4,76	7,0	Анальгін	50,0	31,8 ± 5,46	48,2
24	4,2	56,8 ± 4,27	4,4	Вольтарен	10,0	34,9 ± 3,80	43,2
25	9,7	39,8 ± 5,24	33,0	Контроль		61,4 ± 7,42	100,0

Примітка. « * » - вірогідність розходжень з контролем $p < 0,05$.

ключового ферменту перетворення арахідонової кислоти в простагландини, біогених амінів та кінінів.

За механізмом дії НПЗЗ розділяють на неселективно пригнічуючи активність ЦОГ-1, ЦОГ-2 та пригнічуючи переважно активність ЦОГ-2 [8]. До неселективних належить похідні різних слабких кислот: пропіонової (ібупрофен, кетопрофен, флурбіпрофен, тіапрофен, напроксен), фенілоцтової (диклофенак), індол/інденоцтової (індометацин, метиндол, суліндак), оксикамової (піроксикам) [2, 11].

При застосуванні НПЗЗ частим побічним ефектом є блювота, болі в животі, диспепсія, виразка слизової оболонки і розвиток ерозивно-виразкового процесу у шлунково-кишковому тракті з формуванням хронічної виразки, а також можливість ускладнення виразкового процесу кровотечею або перфорацією [4, 7, 9, 10].

У зв'язку з цим пошук нових менш токсичних та безпечних НПЗЗ є важливою проблемою експериментальної фармакології. Об'єктом досліджень були обрані 4-моно- та 3,5-дизаміщених 1,2,4-триазолу [5, 14, 15]. Наявність та вірогідність таких видів активності прогнозовано за результатами дескрипторного аналізу та комп'ютерних програм прогнозу.

МЕТОЮ ДОСЛІДЖЕННЯ було вивчення залежності анальгетичної активності від хімічної структури в ряду 4-моно- та 3,5-дизаміщених 1,2,4-триазолу.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ. Вивчення знеболюючої

дії похідних 4-моно- та 3,5-дизаміщених 1,2,4-триазолу проведено на білих щурах обох статей масою 140-180г за загально прийнятою методикою “оцтових судом” [1]. Синдром болю відтворювали внутрішньочеревним введенням 0,75% водного розчину оцтової кислоти у дозі 1 мл на 100 г маси тіла щурів. Підрахунок кількості судом проводили через 20 хвилин після внутрішньочеревного введення оцтової кислоти на протязі 30 хвилин. Судоми супроводжувалися витягуванням задніх лапок та вигинанням спини. Досліджувані речовини вводили внутрішньошлунково у вигляді 3-5% тонкодисперсної водної суспензії, стабілізованої твіном-80 в дозі 0,05 ЛД₅₀, за допомогою спеціального металевого зонду, за 30 хвилин до введення оцтової кислоти. Контрольній групі тварин аналогічним шляхом у відповідному об'ємі вводили ізотонічний розчин натрію хлориду та твін-80. Дію кожної речовини вивчали на 7 тваринах. Як препарат порівняння використовували диклофенак натрію (ЕД₅₀=8 мг/кг) і анальгін (ЕД₅₀=50 мг/кг). Анальгетичну активність оцінювали за здатністю речовини зменшувати кількість «судом» у дослідній групі тварин, порівнюючи з контрольною та виражали в % за формулою: [1].

$$A = \frac{C_K - C_D}{C_D} \times 100\%$$

, де

AA - анальгетична активність у %; C_k - середня кількість «судом» у контрольній групі; C_d - середня кількість «судом» у дослідній групі.

Одержані дані обробляли загальноприйнятими методами варіаційної статистики за критерієм t Ст'юдента з використанням програмного забезпечення "Windows-2000", електронних таблиць Excel та пакету математичної обробки Mathcad-5.0 [6].

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ. Результати отриманих експериментальних даних приведені в таблиці 1. Аналіз даних показує, що більшість хлоридів 1-ацетамідо-4-заміщених 1,2,4-тріазолу (спол. 1-11) проявляють помірну анальгетичну активність, зменшуючи кількість оцтових корчів на 5,1%-20,4%. Найбільш активними виявилися сполуки, які мають у молекулі тріазолу *n*-бромбензиліденаміновий (спол. 4) і 2-окси-5-бромбензиліденаміновий (спол. 3) замісники, які зменшують чутливість ноціцепторів на хімічний подразник на 16,4% і 20,4% ($p < 0,05$), відповідно. Заміна даних замісників на *n*-диметиламінобензиліденаміновий (спол. 2), *m*-нітробензиліденаміновий (спол. 10), *o*-оксидбензиліденаміновий (спол. 11) призводить до зменшення анальгетичної активності.

Серед 3,5-диметил-4-амінозаміщених 1,2,4-тріазолу (спол. 12-22) анальгетичну активність виявили сполуки 14 і 15, які зменшують кількість корчів на 17,4% і 23,1% ($p < 0,05$), відповідно. Більшість інших сполук не проявили анальгетичного ефекту.

Анальгетичний ефект викликали більшість гідрохлоридів 3-заміщених-5-(2-етоксиакридиніл-9-тіо)похідних 1,2,4-тріазолу (спол. 23-29), які зменшують кількість оцтових корчів на 4,4-34,7%. Найбільший анальгетичний ефект, був виявлений у сполуки 27, яка зменшувала чутливість ноціцепторів до хімічного подразника на 34,7% ($p < 0,05$). Заміна *o*-оксифенільного (спол. 27) радикалу на атом гідрогену (спол. 25), метильний (спол. 26), піридиний (спол. 28) і пропільний (спол. 23) замісники призводить до зменшення анальгетичної активності.

Меншу анальгетичну активність виявили гідрохлориди 3-заміщених-5-(акридиніл-9-тіо)похідних 1,2,4-тріазолу (спол. 30-40), серед яких найбільш активним виявилася сполука 40, яка у дозі 2,9 мг/кг на 23,4% ($p < 0,05$) зменшувала чутливість ноціцепторів на подразливу дію оцтової кислоти. Меншою анальгетичною активністю (17,4%) володіє сполука 32. Сполуки 36-39 збільшують кількість оцтових корчів на 7,4 - 18,6%, проявляючи синергізм до дії хімічного подразника.

У ряді похідних 1,2,4-тріазоло(3,4-в)тріазолу (спол. 41-47) більшість речовин проявили помірні анальгетичні властивості. Найбільший анальгетичний ефект був виявлений у сполуки 47, яка зменшує кількість корчів на 29,8%.

Таким чином, введення в молекулу тріазолу *n*-диметиламінобензиліденамінового, *n*-бромбензиліденамінового,

оксифенільного, метильного замісників сприяє прояву анальгетичного ефекту, однак по активності поступаються анальгетичному ефекту анальгіну і вольтарену.

ВИСНОВКИ

Найбільший анальгетичний ефект, було виявлено у сполуки 27, яка зменшувала чутливість ноціцепторів до хімічного подразника на 34,7%.

Похідні в ряду 4-моно- та 3,5-дизаміщених 1,2,4-тріазолу перспективними органічними речовинами для подальшого проведення синтезу та вивчення фармакологічної активності з метою створення на їх основі нових анальгетичних засобів.

ЛИТЕРАТУРА

1. Доклінічні дослідження лікарських засобів / За ред. О.В. Стефанова. - К.: Авіцена, 2001. - 528 с.
2. Машиковский М.Д. Лекарственные средства. - Изд. 15-е, перераб., испр. и доп. - М.: ООО «Издательство Новая волна», 2005. - 1200 с.
3. Насонов Е.Л. Сегодня в изучении патогенеза ревматических болезней на первый план выходят исследования механизмов хронического воспаления // Фарматека. - 2005. - № 7. - С. 10-14.
4. НПВП-ассоциированное заболевание желудочно-кишечного тракта при ревматизме в России / Карамеев А.Е., Коновалова Н.Н., Литовченко А.А. и др. // Клини. мед. - 2005. - № 5. - С. 33-38.
5. Панасенко О.І. Вивчення впливу на дію барбітуратів S-похідних 1,2,4-тріазол-3-тіону та похідних тіазоло(3,2-В)-1,2,4-тріазолу // Медична хімія. - Т. 6, № 1. - 2004. - С. 23-26.
6. Сернов Л.Н., Гацура В.В. Элементы экспериментальной фармакологии. - М., 2000. - 352 с.
7. Сороцкая В.Н., Карамеев А.Е. Желудочно-кишечные осложнения как одна из причин смерти больных ревматическими заболеваниями // Научно-практическая ревматология. - 2005. - № 4. - С. 34-37.
8. Bennet A., Villa G. Nimesulid: an NSAID that preferentially inhibits COX-2, and has various unique pharmacological activities // Exp. Opin. Pharmacotherapy. - 2000. - № 1. - P. 277-286.
9. Gastroprotective therapy and risk of gastrointestinal ulcers: risk reduction by COX 2 therapy / Wolfe F., Anderson J., Burke T.A. et al. // J. Rheumatol. - 2002. - Vol. 29. - P. 467-473.
10. Inflammatory response to acute myocardial infarction augments neointimal hyperplasia after vascular injury in a remote artery / Takaoaka Minoru, Uemura Shiro, Kawata Hiroyuk et al // Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vasc. Biol. - 2006. - № 9. - P. 698-672.
11. Just the Facts in Emergency Medicine / Cline D.M., Ma O.J., Tintinalli J.E. et al. - Singapore: International Edition, 2001. - 896 p.
12. Katzung B.G. Basic and Clinical Pharmacology. - 9-e edit. - San-Francisco: The McGraw-Hill Companies, 2004. - 1202 p.
13. Lapane K.L., J.J. Pettiti S. The effect of nonsteroidal anti-inflammatory drugs on the use of gastroprotective medication in people with arthritis // Am. J. Manag. Care. - 2001. - Vol. 7. - P. 402-408.
14. Puckowska A., Bartulewicz D., Midura-Nowaczek K. Aromatic benzotriazole amides synthesis and biological evaluation // Acta Polonicae Pharmaceutica - Drug Research. - 2005. - Vol. 62, № 1. - P. 59-64.
15. Vovk M.V., Lebed P.S., Yepishev V.I. Cyclocondensation of 1,2,4-triazolo[4,3-a]-azepin-3-ylacetic acid derivatives with 1-chloroalkylheterocumulenes // Журнал органічної та фармацевтичної хімії. - 2004. - Т. 2, № 2. - P. 20-25.

Сведень об авторах:

Шикова Виктория Валентиновна, к. мед. н., доцент кафедры фармакотерапии НФаУ.

Самура Борис Андреевич, докт. фарм. н., профессор, заведующий кафедры фармакотерапии НФаУ.

Панасенко Александр Иванович, докт. фарм. н., профессор кафедры неорганической химии с курсом токсикологической химии ЗГМУ.

Кныш Евгений Григорьевич, докт. фарм. н., профессор, заведующий кафедрой организации фармацевтического дела ЗГМУ.

Адрес для переписки: Шикова В.В. 61183, г. Харьков, ул. Родникова, 9 кв. 33. Тел. 8(050) 6006742