

ВИВЧЕННЯ ПРОТИЗАПАЛЬНОЇ АКТИВНОСТІ ДЕЯКИХ S-ПОХІДНИХ 5-(5-БРОМФУРАН-2-ІЛ)-4-ЕТИЛ-1,2,4-ТРИАЗОЛ-3-ТІОНУ

Ключові слова: похідні 1,2,4-триазолу, протизапальна активність

У масштабному дослідженні Gore M. оцінювали характер аналгетичної терапії, використаної для лікування 16 690 американських пацієнтів із «чистим» невропатичним болем. Виявилося, що серед призначень лікарських препаратів трициклічні антидепресанти становили 16,6%, антидепресанти 2-ї генерації – 11,0%, антиконвульсанти – 12,2%, опіоїди – 8,5%, нестероїдні протизапальні засоби (НПЗЗ) – 43,1% [1].

НПЗЗ є однією з найбільш затребуваних у сучасній медицині груп лікарських препаратів.

Широке використання НПЗЗ для усунення болю і запалення за різних патологій зумовлено наявністю у них протизапальної, аналгетичної та жарознижувальної активності [2, 3].

Основною проблемою у разі призначення НПЗЗ є часті побічні ефекти і невисокий профіль безпечності. За даними зарубіжних авторів, побічні ефекти при прийомі НПЗЗ трапляються приблизно у 25% випадків, у тому числі у 5% хворих вони представляють серйозну загрозу життю [4, 5, 6, 7, 14].

Сучасні НПЗЗ мають різну хімічну структуру. Тому пошук НПЗЗ у ряду похідних 1,2,4-триазолу займає актуальне місце у створенні нових безпечних НПЗЗ.

Метою досліджень було вивчення протизапальної активності в ряду похідних 5-(5-бромфуран-2-іл)-4-етил-1,2,4-триазол-3-тіонів та встановлення закономірностей зв'язку хімічної будови та протизапальної дії.

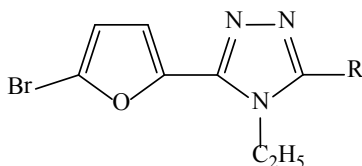
Матеріали та методи досліджень



У дослідженнях використано вперше синтезовані S-похідні 5-(5-бромфуран-2-іл)-4-етил-1,2,4-триазол-3-тіонів, які синтезовано на кафедрі токсикологічної та неорганічної хімії Запорізького державного медичного університету під керівництвом проф. Панасенко О. І. та проф. Книша Є. Г. (табл. 1).

На моделі формалінового набряку вивчали протизапальну дію похідних 1,2,4-триазолу. Гостре ексудативне запалення у щурів спричинювали субплантарним введенням 0,1 мл 2%-го розчину формаліну в задню праву лапу [8]. Протизапальну активність досліджуваних сполук оцінювали у відсотках пригнічення набряку. Як препарат порівняння використовували диклофенак у дозі 8 мг/кг (Диклофенак натрію, розчин для ін'єкцій, 2,5% по 3 мл в ампулах, № 10, «Дарниця», Україна) [9]. Нові похідні 1,2,4-триазолу і диклофенак вводили дослідним тваринам внутрішньошлунково за 40 хв до індукції набряку формаліном у дозі 1/10 від LD_{50} , яку попередньо визначали за методом В. Б. Прозоровського [10]. Тварини групи контролю отримували ізотонічний розчин натрію хлориду.

Одержані дані оброблено статистично за допомогою стандартного пакету програм Microsoft Office 2007 та «STATISTICA® for Windows 6.0». Достовірність міжгрупових відмінностей за даними експериментів встановлювали за допомогою t-критерію Стьюдента. Рівень статистичної значущості відмінностей результатів досліджень – $P < 0,05$ [11, 12].

**Хімічна будова 3-S-заміщених
5-(5-бромфуран-2-іл)-4-етил-4H-1,2,4-триазол-3-тіону**



№ з/п	Сполука	R
1	4	-SH
2	11	-S-CH ₂ -COOH
3	24	-S-CH ₂ -COO ⁻ K ⁺
4	30	-S-CH ₂ -COO ⁻ NH ₄ ⁺
5	23	-S-CH ₂ -COO ⁻ H ₃ N ⁺ -CH ₂ -CH ₂ -OH
6	22	-S-CH ₂ -COO ⁻ H ₂ N ⁺ 
7	36	-S-CH ₂ -C(O)-NH-N=CH-C ₆ H ₄ -4-Br
8	34	-S-CH ₂ -C(O)-NH-N=CH-C ₆ H ₄ -4-N(CH ₃) ₂
9	15	-S-CH ₂ -C(O)-C ₆ H ₄ -4-F
10	18	-S-CH ₂ -C(OH) 

Результати дослідження та обговорення

Було виявлено, що за субплантарного введення розчину формаліну у дослідних шурів розвивається виражений набряк лапи, про що свідчить достовірне збільшення її об'єму. Відзначено, що максимальний набряк лапи (пік запалення) у тварин групи контролю розвивався через 4 год після введення формаліну. Слід зазначити, що і через 24 год після введення формаліну набряк лапи у дослідних тварин контрольної групи не зникав.

Протизапальна активність S-похідних 5-(5-бромфуран-2-іл)-4-етил-1,2,4-триазол-3-тіонів

№ з/п	Група/Сполука	Доза, мг/кг	Набряк кінцівки, см ³	Зменшення набряку до контролю, %
1	Контроль (фіз. р-н)	–	0,22 ± 0,018	0
2	Диклофенак	8	0,12 ± 0,019*	-44,74
3	15	66,1	0,29 ± 0,046	34,21
4	22	56,6	0,61 ± 0,19	180,92
5	23	90,0	0,45 ± 0,059*	105,92
6	36	113,1	0,24 ± 0,039	8,55
7	34	72,6	0,18 ± 0,042	-18,42
8	4	48,5	0,23 ± 0,034	5,92
9	18	60,7	0,16 ± 0,045	-26,97
10	24	66,1	0,09 ± 0,030*	-59,87
11	30	110,0	0,34 ± 0,033	55,26
12	11	83,4	0,23 ± 0,047	5,26

П р и м і т к а: * – статистична значущість одержаних результатів $P \leq 0,05$ відносно контрольної групи.

У серіях дослідів з використанням диклофенаку (8 мг/кг) вираженість формалін-індукованого набряку лапи щурів була на 44,74% менша, ніж у контролі ($P \leq 0,05$), проте гостра токсичність диклофенаку становить 53 мг/кг [13], що не менш ніж у 9 разів токсичніше, ніж досліджувані речовини. Нові похідні 1,2,4-триазолу 34 (72,6 мг/кг) і 18 (60,7 мг/кг) за формалінового набряку лапи у щурів виявляли дещо слабшу, ніж референс препарат, дію та знижували набряк на 18,42% та 26,97% ($P \leq 0,05$) відповідно.

Варто відзначити, що моноетаноламонієва сіль (сполука 23) сприяла збільшенню набряку на 105,92% ($0,45 \pm 0,059 \text{ см}^3$, $P \leq 0,05$) та морфолінієва сіль 2-(4-етил-5-(5-бромфуран-2-іл)-1,2,4-триазол-3-ілтіо)оцтової кислоти (сполука 22) – на 180,92% ($0,61 \pm 0,19 \text{ см}^3$, $P \leq 0,05$), що може свідчити про вплив вказаних похідних 1,2,4-триазолу на виділення прозапальних медіаторів [14].

Найвиразніше зменшувала набряк калієва сіль 2-(4-етил-5-(5-бромфуран-2-іл)-1,2,4-триазол-3-ілтіо)оцтової кислоти (сполука 24), яка пригнічувала утворення набряку лапи щурів на 59,87% ($0,09 \pm 0,03 \text{ см}^3$, $P \leq 0,05$) та була активнішою за референс препарат на 15,13%.

Проаналізувавши експериментальні дані, встановили деякі закономірності відносно хімічної будови та фармакологічної дії досліджуваних речовин.

Так, заміна атома бромов на диметиламіногрупу за пара-положенням фенільного радикала в молекулі N'-(4-бромбензиліден)-2-((5-(5-бромфуран-2-іл)-4-етил-4H-1,2,4-триазол-3-іл)тіо)ацетогідразиду (сполука 36) супроводжується появою проти-запальної дії.

Також встановлено, що алкілування вихідного (5-бромфуран-2-іл)-4-етил-4H-1,2,4-триазол-3-тіону α -хлороцтовою кислотою не впливає на його протизапальну активність.

У ряду від амонієвої солі (сполука 30) до моноетаноламонієвої (сполука 23) і морфолінієвої (сполука 22) спостерігається зростання запалення та, ймовірно, зростає кількість прозапальних медіаторів, що виділяються.

В и с н о в к и

1. Під час дослідження протизапальної активності методом *in vivo* вперше синтезованих сполук – похідних 1,2,4-триазолу – встановлено, що найвиразнішу протизапальну активність мала калієва сіль 2-(4-етил-5-(5-бромфуран-2-іл)-1,2,4-триазол-3-ілтіо)оцтової кислоти (сполука 24), яка пригнічувала утворення набряку лапи щурів на 59,87% ($0,09 \pm 0,03 \text{ см}^3$, $P \leq 0,05$) та була активнішою за референс-препарат диклофенак на 15,13%.

2. Встановлено закономірності відносно хімічної будови та фармакологічної дії досліджуваних речовин, зокрема заміна атома бромов на диметиламіногрупу за пара-положенням фенільного радикала в молекулі N'-(4-бромбензиліден)-2-((5-(5-бромфуран-2-іл)-4-етил-4H-1,2,4-триазол-3-іл)тіо)ацетогідразиду (сполука 36) супроводжується появою протизапальної дії.

3. Виявлено, що в ряду від амонієвої солі (сполука 30) до моноетаноламонієвої (сполука 23) і морфолінієвої (сполука 22) спостерігається зростання запалення та, ймовірно, зростає кількість прозапальних медіаторів, що виділяються.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Gore M., Dukes E., Rowbotham D. et al. Clinical characteristics and pain management among patients with painful peripheral neuropathic disorders in general practice settings. – Eur. J. Pain. – 2007. – V. 11, N 6. – P. 652–664.
2. Каратеев А. Е. Нестероидные противовоспалительные препараты при лечении мышечно-скелетной боли: время «золотой середины» // Совр. тер. психиатр. неврол. – 2013. – № 1. – С. 37–45.
3. Каратеев А. Е. Обладают ли нестероидные противовоспалительные препараты патогенетическим действием? // Совр. ревматол. – 2012. – № 4. – С. 13–22.
4. Астахова А. В. Нестероидные противовоспалительные средства (НПВС), спектр побочных реакций // Безопасность лекарств. – 2000. – № 1. – С. 26–30.
5. Верлан Н. В. К вопросу о безопасности нестероидных противовоспалительных препаратов // Журн. неврол. психиатр. им. С. С. Корсакова. – 2012. – № 4. – С. 96–98.
6. Машковский М. Д. Лекарственные средства. 15 Изд., перераб., исп. и доп. – М.: Новая волна, 2005. – 523 с.
7. Раскина Т. А., Летаева М. В., Королева М. В. Профиль побочных эффектов нестероидных противовоспалительных препаратов при ревматических заболеваниях // Совр. ревматол. – 2011. – № 4. – С. 53–57.
8. Гацура В. В. Методы первичного фармакологического исследования биологически активных веществ. – М.: Медицина, 1974. – 143 с.
9. Методичні вказівки по доклінічному вивченню лікарських засобів / Під ред. А. В. Стефанова. – К., 2001. – 567 с.
10. Прозоровский В. Б. Статистическая обработка результатов фармакологических исследований // Психофармакол. биол. наркологию. – 2007. – Т. 7, Вып. 3–4. – С. 2090–2120.
11. Ланач С. Н., Чубенко А. В., Бабич П. Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с внедрением Excel. 2 Изд., перераб. и доп. – К.: Морион, 2001. – 408 с.
12. Реброва О. Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA. – М., МедиаСфера, 2002. – 312 с.
13. Material safety data sheet [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://www.caymanchem.com/msdss/70680m.pdf>
14. Миронов А. Н., Бунатян Н. Д. и др. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. – М.: Гриф и К, 2012. – 944 с.

Надійшла до редакції 08. 09. 2015.

С. С. Пругло

Запорожский государственный медицинский университет

ИЗУЧЕНИЕ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНОЙ АКТИВНОСТИ НЕКОТОРЫХ S-ПРОИЗВОДНЫХ 5-(5-БРОМФУРАН-2-ИЛ)-4-ЭТИЛ-1,2,4-ТРИАЗОЛ-3-ТИОНА

Ключевые слова: 1,2,4-триазол, противовоспалительная активность

А Н Н О Т А Ц И Я

Исследования противовоспалительной активности новых соединений могут дать начало для использования более безопасных и более активных препаратов для лечения заболеваний, при которых показаны нестероидные противовоспалительные средства.

С целью дальнейшего изучения фармакологических свойств синтезированных соединений исследована острая токсичность и противовоспалительная активность производных 5-тиозамещенных 3-(5-бромфуран-2-ил)-4-этил-(4Н)-1,2,4-триазола на белых нелинейных крысах по методу острого формалинового отека.

При изучении противовоспалительной активности методом *in vivo* впервые синтезированных соединений – производных 1,2,4-триазола установлено, что выраженной противовоспалительной активностью обладала калиевая соль 2-(4-этил-5-(5-бромфуран-2-ил)-1,2,4-триазол-3-илтио)уксусной кислоты (соединение 24), угнетающая образование отека лапы крыс на 59,87%, эффективнее референс-препарата диклофенака на 15,13%.

Установлены закономерности относительно химического строения и фармакологического действия исследуемых веществ, в частности замена атома брома на диметиламиногруппу по пара-положению фенильного радикала в молекуле N'-(4-бромбензилиден)-2-((5-(5-бромфуран-2-ил)-4-этил-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)тио)ацетогидразида (соединение 36) сопровождается появлением противовоспалительного действия.

Виявлено, що в ряду от аммонієвої солі (сполучення 30) к моноетаноламмонієвої (сполучення 23) и морфолінієвої (сполучення 22) набувається рости отека, веројтно, рости кочество виделяємых провоспалительных медиаторов.

Ye. S. Pruglo
Zaporizhzhia State Medical University

THE RESEARCH OF ANTI-INFLAMMATORY ACTIVITY OF 5-(5-BROMOFURAN-2-YL)-4-ETHYL-1,2,4-TRIAZOLE-3-THION S-DERIVATIVES

Key words: 1,2,4-triazole derivatives, anti-inflammatory activity

ABSTRACT

The studing of anti-inflammatory activity of the novel compounds may give rise to the using of safer and more active drugs in the treatment of diseases which are shown NSAIDs.

To further study the pharmacological properties of the synthesized c compounds were studied for acute toxicity and anti-inflammatory activity of 5-thio derivates of 3-(5-bromofuran-2-yl)-4-ethyl-(4H)-1,2,4-triazole at white rats by formalin method of acute edema.

After investigation of anti-inflammatory activity in vivo of first synthesized 1,2,4-triazole derivatives it was found that potassium salt of 2-(4-ethyl-5-(5-bromfuran-2-yl)-1,2,4-triazoles 3-iltio) acetic acid (Compound 24) had the most significant anti-inflammatory activity. This compound suppressed the formation of edema quotes of rats at 59.87% and was more active than the reference drug diclofenac at 15.13%.

There were established the patterns regarding chemical structure and pharmacological action of these substances. So replacing of bromine atom at the dimethylamino group in the para-position of the phenyl radical in the molecule of N'-(4-brombenzyliden)-2-((5-(5-bromfuran-2-yl)-4-ethyl-4H-1,2,4-triazole-3-yl)tio)acetic hydrazid (Compound 36) was accompanied by appearance of the anti-inflammatory action.

It was revealed that in the number from the ammonium salt (Compound 30) to monoethanolammonium salt (Compound 23) and to the morpholinum salt (Compound 22) it was observed an increase of inflammation and probably growing number of pro-inflammatory mediators released.

Електронна адреса для листування з автором: pruglo@i.ua