



В. М. Одинцова

Аналгетична активність солей 2-(5-(адамантан-1-іл)-4-*R*-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)оцтової кислоти

Запорізький державний медичний університет

Ключові слова: *анальгетики, адамантан, 1,2,4-тріазол.*

Незважаючи на різноманітні підходи до терапії болювого синдрому, котрі з розвитком медицини еволюційно змінюються й удосконалюються (а з ними й лікарські препарати, що застосовуються для лікування болю), залишаються значні складнощі у вирішенні цієї проблеми. Тому з метою виявлення серед синтезованих сполук тих, що здатні змінювати поріг болювої чутливості дослідних тварин, вивчили дії солей 2-(5-(адамантан-1-іл)-4-*R*-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)оцтової кислоти на центральний компонент ноцицептивної системи за умов термічного подразнення кінцівок щурів. Встановили закономірності відносно хімічної будови та фармакологічної дії похідних 1,2,4-тріазолу. Це свідчить про перспективність дослідження солей 2-(5-(адамантан-1-іл)-4-*R*-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)оцтової кислоти як потенційних субстанцій для створення нових лікарських засобів на їхній основі.

Аналгетическая активность солей 2-(5-(адамантан-1-ил)-4*R*-1,2,4-триазол-3-илтио)уксусной кислоты

В. Н. Одинцова

Несмотря на различные подходы к терапии болевого синдрома, которые с развитием медицины эволюционно меняются и совершенствуются (а с ними и лекарственные препараты, применяемые для лечения боли), остаются значительные трудности в решении этой проблемы. Поэтому с целью выявления среди синтезированных соединений тех, которые способны изменять порог болевой чувствительности подопытных животных, было изучено действие солей 2-(5-(адамантан-1-ил)-4-*R*-1,2,4-триазол-3-илтио)уксусной кислоты на центральный компонент ноцицептивной системы в условиях термического раздражения конечностей крыс. Установлены закономерности относительно химического строения и фармакологического действия производных 1,2,4-триазола. Это свидетельствует о перспективности дальнейшего исследования солей 2-(5-(адамантан-1-ил)-4-*R*-1,2,4-триазол-3-илтио)уксусной кислоты в качестве потенциальных субстанций для создания новых лекарственных средств на их основе.

Ключевые слова: *анальгетики, адамантан, 1,2,4-триазол.*

Актуальные вопросы фармацевтической и медицинской науки и практики. – 2016. – № 1 (20). – С. 8–11

Analgesic activity of the salts of 2-(5-(adamantane-1-yl)-4-*R*-1,2,4-triazole-3-ylthio)acetic acid

V. M. Odintsova

Despite the varied approaches to the pain syndrome therapy with the changes and improvements of evolutionary medicine's development and the drugs which are used to treat pain there are still considerable difficulties in solving this problem.

Aim. To detect compounds that are able to change the pain in experimental animals the action of salts of 2-(5-(adamantane-1-yl)-4-*R*-1,2,4-triazole-3-ylthio)acetic acid on central component of the nociceptive system has been studied in terms of thermal irritation of the extremities of rats.

Materials and results. First synthesized salts of 2-(5-(adamantane-1-yl)-4-*R*-1,2,4-triazole-3-ylthio)acetic acid have been used in studies. Analgesic activity has been determined on «a hot plate» model, based on the ability of studied substances to change the pain threshold of experimental animals in comparison with control and expressed in percents. Analgin was used as the comparison drug at a dose of 1000 mg/kg (Analgin-Darnitsa, solution for injections, 500 mg/ml, 2 ml in ampules № 10).

Conclusions. The regularities between chemical structure and pharmacological action of 1,2,4-triazole derivatives have been determined. It testifies the prospects of further studies of salts of 2-(5-(adamantane-1-yl)-4-*R*-1,2,4-triazole-3-ylthio)acetic acid, as potential substances to create new drugs.

Key words: *Analgesics, Adamantane, 1,2,4-triazole.*

Current issues in pharmacy and medicine: science and practice 2016; № 1 (20): 8–11

Незважаючи на дослідження, котрі тривають, і терапевтичні досягнення, більшість лікарів, які лікують біль, визнають, що залишаються складнощі у вирішенні цієї проблеми. Незалежно від джерела або патофізіології індивідуальності болю пацієнти часто отримують лише часткове полегшення [11].

В основі формування болю лежать різні патогенетичні механізми, що визначають тип болю: ноцицептивний, невропатичний, психогенний, змішаний.

За даними Європейського епідеміологічного дослідження,

частота хронічних неонкологічних болювих синдромів у країнах Західної Європи становить 20%, тобто кожен 5 дорослий європейець страждає на хронічний болювий синдром [6].

Підходи до терапії болювого синдрому з розвитком медицини еволюційно змінюються, удосконалюються, а з ними й лікарські препарати, що застосовуються для лікування болю [1–4,8,10].

Мета роботи

Вивчити дії солей 2-(5-(адамантан-1-іл)-4-*R*-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)оцтової кислоти на центральний ком-

понент ноцицептивної системи за умов термічного подразнення кінцівок шурів, а також встановити закономірності відносно хімічної будови та фармакологічної дії похідних 1,2,4-тріазолу.

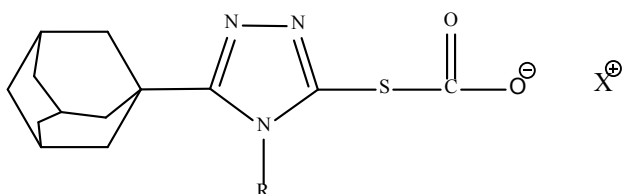
Матеріали і методи дослідження

У дослідженнях використали вперше синтезовані солі 2-(5-(адамантан-1-іл)-4-*R*-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)оцтової кислоти (табл. 1).

Дослідження здійснили на кафедрі клінічної фармації, фармакотерапії та управління й економіки фармації факультету післядипломної освіти Запорізького державного медичного університету (завідувач кафедри – доктор медичних наук, професор І. М. Білай). Під час визначення початкового порогу больової чутливості досліджуваних речовин на моделі «гаряча пластина» як подразник використовували закріплену металеву пластину з температурою 55°C (ця температура підтримується за допомогою термостата). Обчислювався час відповідної реакції в секундах (облизування лапок, виплигування, писк). Потім швидкість цієї ж реакції враховується після введення тваринам досліджуваної речовини, і її зміни показуються у відсотках від вихідної [7].

Таблиця 1

Солі 2-(5-(адамантан-1-іл)-4-*R*-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)оцтової кислоти



№ сполуки	R	X
1	H	K
2	H	Na
3	H	H ₃ N-CH ₃
4	H	H ₃ NCH ₂ -CH ₂ -OH
5	H	
6	H	
7	CH ₃	
8	C ₆ H ₅	K
9	C ₆ H ₅	NH ₄
10	C ₆ H ₅	
11	C ₆ H ₅	

Аналгетичну активність визначали за здатністю речовин, що досліджували, змінювати поріг больової чутливості дослідних тварин, порівнюючи з контрольними, і показували у відсотках. На моделі «гаряча пластина» аналгетичну активність розраховували за формулою:

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

де AA – аналгетична активність у %;

ΔT_d – різниця в латентному періоді відповідної реакції у групі дослідних тварин до та після введення потенційного аналгетика;

ΔT_k – різниця в латентному періоді відповідної реакції у групі контрольних тварин до та після введення розчинника.

Як препарат порівняння використаний анальгін у дозі 1000 мг/кг (Анальгін-Дарниця, розчин для ін'єкцій, 500 мг/мл по 2 мл в ампулах № 10).

Дані опрацьовано статистично за допомогою стандартного пакета програм Microsoft Office 2007 та «STATISTICA® for Windows 6.0». Вірогідність міжгрупових відмінностей за даними експериментів встановлювали за допомогою *t*-критерію Стьюдента. Рівень статистичної значущості відмінностей результатів досліджень – *p*<0,05 [5,9].

Результати та їх обговорення

За результатами досліджень встановили (табл. 2), що найактивнішою сполукою серед досліджуваних виявилась калієва сіль 2-((5-(адамантан-1-іл)-5-феніл-4*H*-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)оцтової кислоти, котра знижувала чутливість групи дослідних тварин до термічного подразнення кінцівок на 419,23%, що наближається до референс-препарату налбуфіну та перевищує анальгін за своєю дією на моделі «гаряча пластина» у 6,23 раза (*p*<0,05).

Встановили, що не набагато активнішою сполукою, що перевищує анальгін, є відповідна морфолінієва сіль (сполука 11), котра проявляла аналгетичну дію з показником 71,15% (*p*>0,05).

Відзначимо, що при здійсненні експериментальних досліджень солі 5-адамантан-1-іл-4*H*-1,2,4-тріазол-3-ілтіооцтової кислоти не виявляють аналгетичної активності на цій моделі вивчення аналгетичної дії, а навпаки підвищують чутливість груп дослідних тварин, які отримували солі вказаної вище кислоти. Так, чутливість груп дослідних тварин коливалась у межах від – 55,84% до – 106,49%. Але доцільно вказати, що найвиразніше підвищувалась чутливість шурів до термічного подразнення кінцівок при застосуванні піперидинової солі 2-((5-(адамантан-1-іл)-5-феніл-4*H*-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)оцтової кислоти (сполука 10).

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

Так, встановили, що введення за N₄ атомом нітрогену ядра 1,2,4-тріазолу фенільного замісника супроводжується виразною появою аналгетичної активності.

Аналгетична активність солей 2-(5-(адамтан-1-іл)-4-*R*-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)оцтової кислоти

№ сполуки	Доза	Середня різниця у латентному періоді до реакції, секунди	P	Аналгетична активність, %
Контроль		2,2±0,982		0
1		2,23±1,04	0,984616	1,30
2		-0,14±0,739	0,098243	-106,49
3		0,97±0,313	0,27199	-55,84
4		-0,04±0,633	0,096341	-101,95
5		0,54±0,703	0,212365	-75,32
6		3,39±1,204	0,470264	53,90
Контроль		1,49±0,453		0
7		1,33±1,204	0,906208	-10,58
8		7,71±2,755	0,024964	419,23
9		0,76±1,045	0,542603	-49,04
10		-0,33±0,749	0,07692	-122,12
11		2,54±0,809	0,29172	71,15
Анальгін		2,49±0,557	0,206189	67,31
Налбуфін		9,37±2,412	0,014803	530,77

Примітка: * – результати є статистично значущими, порівнюючи з контрольною групою ($p < 0,05$).

Значно зростає аналгетична активність в ряду солей від відповідної морфолінієвої солі 2-((5-адамтан-1-іл)-4-феніл-4*H*-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)оцтової кислоти до її калієвої солі (сполука 8 та 11).

Цікава залежність простежується в калієвої та морфолінієвої солей 2-((5-адамтан-1-іл)-4*H*-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)оцтової кислоти де, навпаки, морфолінієва сіль активніша за калієву (сполуки 1 та 6).

Висновки

1. Найактивнішою сполукою серед досліджуваних виявилась калієва сіль 2-((5-адамтан-1-іл)-5-феніл-4*H*-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)оцтової кислоти, котра знижу-

вала чутливість групи дослідних тварин до термічного подразнення кінцівок на 419,23%, що наближається до референс-препарату налбуфіну та перевищує за своєю дією на моделі «гаряча пластина» анальгін у 6,23 рази ($p < 0,05$).

2. Встановлено, що введення за N_4 атомом нітрогену ядра 1,2,4-тріазолу фенільного замісника супроводжується виразною появою аналгетичної активності.

3. Значно зростає аналгетична активність в ряду солей від відповідної морфолінієвої солі 2-((5-адамтан-1-іл)-4-феніл-4*H*-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)оцтової кислоти (сполука 11) до її калієвої солі (сполука 8).

Список літератури

- Ананьева Л.П. Лечение анальгетиками центрального действия хронического болевого синдрома при заболеваниях костно-мышечной системы / Л.П. Ананьева, Р.М. Балабанова // *Consilium medicum*. – 2001. – Т. 3. – №9. – С. 428–432.
- Имаметдинова Г.Р. Подходы к лечению боли с учетом механизмов ее развития / Г.Р. Имаметдинова, Н.В. Чичасова, Е.В. Иголкина // *Современная ревматология* – 2013. – №1. – С. 59–65.
- Симптоматическая терапия хронических заболеваний суставов / Г.Р. Имаметдинова, Н.В. Чичасова, Е.Л. Насонов, Е.В. Иголкина // *Современная ревматология*. – 2010. – №4. – С. 66–70.
- Исаков В.А. Гастропатия, связанная с приемом нестероидных противовоспалительных препаратов патогенез, лечение, профилактика / В.А. Исаков // *Клиническая фармакология и терапия*. – 2005. – №14(2). – С. 34–38.
- Лапач С.Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel / С.Н. Лапач, А.В. Чубенко, П.Н. Бабич. – [2 изд.], перераб. и доп. – К.: Морион, 2001. – 408 с.
- К механизму реализации антиоксидантных эффектов некоторых нейротекторов / Е.А. Лебедева, А.Д. Беляевский, П.А. Житин и др. // *Нервные болезни*. – 2012. – №1. – С. 29–33.
- Методичні вказівки по до клінічному вивченню лікарських засобів / під ред. А.В. Стефанова. – К., 2001. – 567 с.
- Новые перспективные анальгетики / Е.А. Морозова, А.В. Болкунов, М.П. Долгих и др. // *Биомедицина*. – 2006. – №4. – С. 98–99.
- Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA / О.Ю. Реброва. – М.: МедиаСфера, 2002. – 312 с.
- Чичасова Н.В. Препарат найз (нимесулид) в лечении заболеваний суставов / Н.В. Чичасова, Г.Р. Имаметдинова // *Научно-практическая ревматология*. – 2004. – №3. – С. 34–36.
- Argoff C.E. Topical analgesics: a review of recent clinical trials and their application to clinical practice / C.E. Argoff // *Advanced studies in medicine*. – 2003. – Vol. 3. – P. 642–647.

References

- Anan'eva, L. P., & Balabanova, R. M. (2001). Lechenie anal'getikami central'nogo dejstviya khronicheskogo bolevoogo sindroma pri zabolevaniyakh kostno-myshechnoy sistemy [Treatment of chronic pain syndrome in diseases of musculoskeletal system by central acting analgesics]. *Consilium medicum*, 3(9), 428–432. [in Russian].
- Imametdinova, G. R., Chichasova, N. V., & Igolkina, E. V. (2013). Podhody k lecheniyu boli s ucheto mekhanizmov

- eyo razvitiya [Approaches to treating pain in terms of the mechanisms of its development]. *Sovremennaya revmatologiya*, 1, 59–65. [in Russian].
3. Imametdinova, G. R., Chichasova, N. V., Nasonov, E. L., & Igolkina, E. V. (2010). Simptomaticheskaya terapiya khronicheskikh zabolevanij sustavov [Symptomatic therapy for chronic joint diseases]. *Sovremennaya revmatologiya*, 4, 66–70. [in Russian].
 4. Isakov, V. A. (2005). Gastropatiya, svyazannaya s priemom nesteroidnykh protivospalitel'nykh preparatov patogenez, lechenie, profilaktika [Gastropatia associated with non-steroidal antiinflammatory drugs: pathogenesis, treatment, prevention]. *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya*, 14(2), 34–38. [in Russian].
 5. Lapach, S. N., Chubenko, A. V., & Babich, P. N. (2001) *Statisticheskie metody v mediko-biologicheskikh issledovaniyakh s ispol'zovaniem Excel [Statistical methods in medic-biological researches, using Excel]*. Kyiv: Morion. [in Ukrainian].
 6. Lebedeva, E. A., Belyaevskij, A. D., Zhitin, P. A., Belousova, M. E. & Dashevskij, S. P. (2012). K mekhanizmu realizacii antioksidantnykh e'ffektov nekotorykh nejroprotektorov [The implementation of mechanism of antioxidant effects of some neuroprotective agents]. *Nervnye bolezni*, 1, 29–33. [in Russian].
 7. Stefanov, A. V. (Ed) (2001). *Metodychni vkazivky po do klinichnomu vyvchenniu likarskykh zasobiv [Methodical instructions in preclinical studying of drugs]*. Kyiv. [in Ukrainian].
 8. Morozova, E. A., Bolkunov, A. V., Dolgikh, M. P., Tolstikova, T. G., Shul'c E'. E'. (2006). Novye perspektivnye anal'getiki [Promising new analgesics]. *Biomedicina*, 4, 98–99. [in Russian].
 9. Rebrova, O. Yu. (2002) *Statisticheskij analiz medicinskih dannyykh. Primenenie paketa prikladnykh program STATISTICA [Statistical analysis of medical information. Using packet of the applied programs]*. Moskva: MediaSfera. [in Russian].
 10. Cliichasova, N. V., & Imametdinova, G. R. (2004). Preparat naiz (nimiesulid) v lechenii zabolevanij sustavov [Nise (Nimesulide) in treatment of joint diseases]. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*, 3, 34–36. [in Russian].
 11. Argoff, C. E. (2003) Topical analgesics: a review of recent clinical trials and their application to clinical practice. *Advanced studies in medicine*, 3, 642–647.

Відомості про автора:

Одинцова В. М., к. фарм. н., доцент каф. фармакогнозії, фармакології та ботаніки, Запорізький державний медичний університет,
E-mail: odinvera@yandex.ru.

Сведения об авторе:

Одинцова В. Н., к. фарм. н., доцент каф. фармакогнозии, фармакологии и ботаники, Запорожский государственный медицинский университет,
E-mail: odinvera@yandex.ru.

Information about author:

Odintsova V. M., MD, PhD, Associate Professor, Department of Pharmacognosy, Pharmacology and Botany, Zaporizhzhia State Medical University,
E-mail: odinvera@yandex.ru.

Надійшла в редакцію 12.10.2015 р.