



**Міністерство охорони здоров'я України
Національний фармацевтичний університет
Інститут підвищення кваліфікації спеціалістів фармації
Кафедра клінічної фармакології**

**АКТУАЛЬНІ ПИТАННЯ
КЛІНІЧНОЇ ФАРМАКОЛОГІЇ ТА КЛІНІЧНОЇ ФАРМАЦІЇ
(TOPICAL ISSUES OF
CLINICAL PHARMACOLOGY AND CLINICAL PHARMACY)**

**Матеріали науково-практичної
Internet-конференції з міжнародною участю
28 жовтня 2025 року
м. Харків**

**Харків
НФаУ
2025**

УДК 615.015.4:547.856.1:615.212

**ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ
АНАЛЬГЕТИЧНОЇ АКТИВНОСТІ НОВОГО ПОХІДНОГО
2,4-ДІОКСО-ХІНАЗОЛІНУ-1-АРІЛТРИАЗОЛІЛЗАМІЩЕНОГО
ПОХІДНОГО 4-ДІОКСО-ХІНАЗОЛІНУ**

Савохіна М.В.

*Національний фармацевтичний університет, м. Харків, Україна
Кафедра фармакології та клінічної фармації
marinadoc10@gmail.com*

Метою дослідження було вивчення фармакологічної активності нового похідного 2,4-діоксо-хіназоліну — 1-арілтриазолілзаміщеного похідного 4-діоксо-хіназоліну (сполука МаІО-05818), синтезованого і стандартизованого на кафедрі фармацевтичної хімії Національного фармацевтичного університету. Експериментальні дослідження проводили на 18 білих мишах-самцях віком 3,5–4 місяці з дотриманням етичних норм, затверджених європейськими стандартами. Тварин розподілили на три групи: контрольну та дві дослідні, яким вводили субстанцію МаІО-05818 внутрішньошлунково в дозах 50 і 100 мг/кг у вигляді водної суспензії. Анальгетичну активність оцінювали в тесті «Гаряча пластина» (Hot/Cold Plate, Bioseb, США) за зміною латентного часу реакції тварин на больовий стимул через 0,5, 1, 2 і 4 години після введення речовини. Статистичну обробку даних виконували з використанням програми STATISTICA 12.0, достовірність визначали за критерієм Манна–Уїтні ($p < 0,05$). Отримані результати свідчать, що субстанція МаІО-05818 проявляє виражену анальгетичну активність, яка залежить від дози. У дозі 50 мг/кг спостерігалось достовірне зниження больової чутливості вже через 0,5 години після введення, а ефект зберігався протягом 4 годин. Таким чином, нове похідне 2,4-діоксо-хіназоліну має перспективу для подальших досліджень як потенційна сполука з вираженою знеболювальною дією.

Ключові слова: похідні хіназоліну, анальгетична активність, протизапальна активність, синтез і фармакологічна оцінка, гетероциклічні сполуки

UDC 615.015.4:547.856.1:615.212

**EXPERIMENTAL STUDY OF ANALGETIC ACTIVITY OF A NEW
DERIVATIVE OF 2,4-DIOXO-QUINAZOLINE-1-ARYLTRIAZOLYL-
SUBSTITUTED DERIVATIVE OF 4-DIOXO-QUINAZOLINE**

Savokhina M.V.

*National University of Pharmacy, Kharkiv, Ukraine
Department of Pharmacology and Clinical Pharmacy
marinadoc10@gmail.com*

The aim of the study was to investigate the pharmacological activity of a new derivative of 2,4-dioxo-quinazoline — 1-aryltriazo-lyl-substituted 4-dioxo-

quinazoline derivative (compound MaIO-05818), synthesized and standardized at the Department of Pharmaceutical Chemistry of the National University of Pharmacy. Experimental studies were conducted on 18 white male mice aged 3.5–4 months, in compliance with ethical standards approved by European regulations. The animals were divided into three groups: one control and two experimental groups, which received the MaIO-05818 substance intragastrically at doses of 50 and 100 mg/kg in the form of an aqueous suspension. Analgesic activity was evaluated using the «Hot Plate» test (Hot/Cold Plate, Bioseb, USA) by measuring the change in the animals' latency time to a nociceptive stimulus at 0.5, 1, 2, and 4 hours after administration. Statistical analysis was performed using STATISTICA 12.0 software, and the significance of differences was assessed using the Mann–Whitney test ($p < 0.05$). The obtained results indicate that compound MaIO-05818 exhibits a pronounced, dose-dependent analgesic activity. At a dose of 50 mg/kg, a significant reduction in pain sensitivity was observed as early as 0.5 hours after administration, with the effect persisting for 4 hours. Thus, the new 2,4-dioxo-quinazoline derivative shows promise for further research as a potential compound with significant analgesic properties.

Keywords: *2,4-dioxo-quinazoline derivatives; analgesic activity; anti-inflammatory activity; synthesis and pharmacological evaluation; heterocyclic compounds.*

Вступ. Фармакологічна корекція больового синдрому була і залишається пріоритетним завданням клінічної медицини, оскільки він порушує активність і соціальну адаптацію хворих, знижує якість їхнього життя і, згідно з точкою зору експертів ВООЗ, набув характеру пандемії. Гострий больовий синдром різної локалізації супроводжує людину протягом усього життя. Близько 70% всіх відомих захворювань супроводжуються болем, кожна п'ята працездатна людина страждає від нього [1].

Ефективне і своєчасне купірування больового синдрому або зменшення ступеня його вираженості покращують якість життя хворого, продовжують тривалість життя, соціальну адаптацію і працездатність хворих з багатьма гострими і хронічними захворюваннями [2].

В нинішній час у комплексній терапії гострих і хронічних захворювань для усунення болю і зменшення вираженості запальної реакції застосовують велику кількість лікарських препаратів, переважно з групи нестероїдних протизапальних засобів (НПЗЗ), які мають різну хімічну структуру і відрізняються вираженістю і тривалістю знеболювальної дії [3, 4].

Однак ці лікарські засоби не завжди задовольняють запити клініцистів через недостатню ефективність і наявність побічних реакцій, зокрема гастро-, нефро-, гепато-, гематоксичності, які можуть становити загрозу для здоров'я і життя [4, 5, 6].

Пошук нових фармакологічних речовин, що мають виражену знеболювальну дію, спрямований на створення препаратів, що поєднують високу ефективність з поліпшеною переносимістю.

Під час пошуку нових знеболювальних засобів нашу увагу привернули нові похідні 2,4-діоксо-хіназоліну. Протягом останніх трьох десятиліть хіназоліни продемонстрували великий потенціал для розвитку в лікуванні запальних захворювань [7].

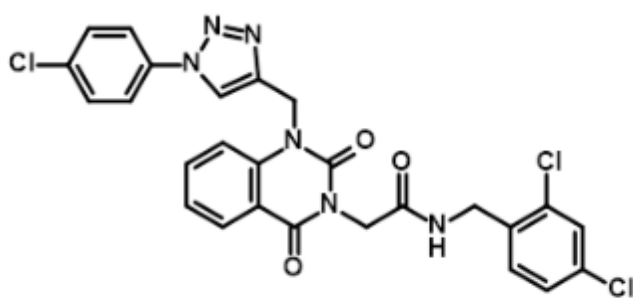
Мета дослідження. Вивчити фармакологічну активність нового похідного 2,4-діоксо-хіназоліну-1-арилтриазолілзаміщеного похідного 4-діоксо-хіназоліну.

Матеріали та методи. Експерименти проведені на інтактних рандомбредних 18 білих мишах-самцях віком 3,5–4 місяці (маса тіла 26–30 г), що утримувалися у віварії Центральної науково-дослідної лабораторії Навчально-наукового інституту прикладної фармації (УНПФ) Національного фармацевтичного університету (НФаУ) в стандартних умовах (контрольована температура і вологість повітря, доступ до їжі та води *ad libitum*).

Всі експерименти виконували на базі Навчально-наукової тренінгової лабораторії медико-біологічних досліджень УНПФ відповідно до принципів і норм біоетики, регламентованих положеннями Європейської конвенції про захист хребетних тварин, що використовуються в експериментальних та інших наукових цілях (1986 р.), а також Директиви Ради Європи 2010/63/EU (2010 р.).

Безпосередньо перед експериментальними дослідженнями мишей випадково розділили на три групи по 6 мишей у кожній: контрольну та дві експериментальні групи.

В якості об'єкта дослідження було використано нове похідне 2,4-діоксо-хіназоліну – 1-арилтриазолілзаміщене похідне 4-діоксо-хіназоліну (умовна назва: сполука МаІО-05818, рис. 1), яке вперше було синтезовано і стандартизовано на кафедрі фармацевтичної хімії НФаУ (завідувачка кафедри – доктор фармацевтичних наук, професорка Георгіянц В. А.) доктором фармацевтичних наук Севериною Анною Іванівною.



MaIO-05818

Рис. 1 1-арилтриазолілзаміщене похідне 4-діоксо-хіназоліну.

Мишей по черзі поміщали в прилад Hot/Cold Plate (Bioseb, США) з розігрітою до 54⁰С підлогою. За допомогою вбудованого секундоміра з точністю до однієї десятої секунди фіксували латентний час облизування твариною однієї з

задніх лапок через 0,5, 1, 2 і 4 години після внутрішньошлункового введення субстанції.

Досліджувану субстанцію вводили тваринам у вигляді тонкої водної суспензії, стабілізованої твіном-80, в дозах 50 і 100 мг/кг в профілактичному режимі одноразово в шлунок за допомогою спеціального металевго зонда з атравматичною оливою.

Анальгетичну активність речовин оцінювали за збільшенням часу перебування тварин на гарячій пластині в порівнянні з вихідними даними за формулою: $AA = ((T_{п} - T_{вих}) / T_{вих}) \cdot 100 \%$, де AA – анальгетична активність, %; $T_{п}$ – латентний період реакції на ноцицептивну стимуляцію після введення досліджуваної субстанції; $T_{вих}$ – латентний період реакції на ноцицептивну стимуляцію до введення досліджуваної речовини ($T_{вихідний}$).

Для статистичної обробки результатів дослідження використовували програму STATISTICA 12.0 для Windows. Досліджувані показники визначали у формі середнього значення і стандартної похибки, а також медіани з розрахунком нижнього і верхнього квантилів. Для порівняння результатів груп тварин, які отримували досліджуване похідне 2,4-діоксо-хіназоліну, між собою, а також з контролем використовували непараметричний U-критерій Манна-Уїтні. Статистично значущими вважали відмінності при $p < 0,05$.

Результати та обговорення. У тесті «Гаряча пластина» анальгетичний ефект проявляється як достовірне збільшення латентного часу розвитку реакції на ноцицептивний стимул у порівнянні з вихідною больовою чутливістю тварин. За результатами проведених фармакологічних досліджень, субстанція МаІО-05818 у дозі 10 мг/кг виявила достовірно виражену анальгетичну активність через 0,5 години (67,56%, $p < 0,05$), у порівнянні з контрольною групою і досягла максимальної активності через 1 годину експерименту (91,91%, $p < 0,05$), у порівнянні з контрольною групою.

Результати дослідження впливу сполуки МаІО-05818 на больову реакцію мишей при проведенні тесту «гаряча пластина» представлені в таблиці 1.

Таблиця 1

Вплив сполуки МаІО-05818 на больову реакцію мишей при проведенні тесту «гаряча пластина», ($M \pm m$), $Me [Q^{25}; Q^{75}]$

Група, кількість тварин	Латентний період облизування задньої лапки, с			
	0,5 год	1 год	2 год	4 год
1	2	3	4	5
Контроль (n=6)	13,10±1,26 13,30 [11,40; 14,70]	15,70±2,19 13,80 [13,00; 19,90]	22,23±1,90 23,85 [18,30; 24,50]	19,88±2,36 18,50 [16,90; 22,40]

Продовження табл. 1

1	2	3	4	5
MaIO-05818, 10 мг/кг (n=6)	21,95±1,83 22,20 [17,70; 26,10] **	30,13±1,83 31,60 [29,10; 32,50] **	28,50±2,87 27,50 [22,60; 36,50]	20,02±2,12 20,55 [14,80; 23,50]
MaIO-05818, 50 мг/кг (n=6)	42,92±4,09 39,50 [35,40; 49,10] ***#	32,47±5,93 27,35 [23,20; 36,20] *	35,10±4,88 34,30 [23,90; 38,60]	36,27±5,24 32,05 [26,50; 47,20] **

Примітки:

1. Статистично значущі відмінності щодо відповідного значення в групі контролю, Mann–Whitney U-test: * – $p < 0,01$; ** – $p < 0,05$.

2. Статистично значущі відмінності щодо відповідного значення в групі MaIO-05818 у низькій дозі, Mann–Whitney U-test: # – $p < 0,01$; ## – $p < 0,05$.

Піку анагетичної активності зі значенням 227% ($p < 0,05$), у порівнянні з контролем, досліджувана субстанція досягла в дозі 50 мг/кг через 0,5 години спостереження, потім відзначалося зниження активності, при цьому через 4 години спостереження анагетична активність зберігалася і була достовірно вищою, ніж у контрольній групі (82,44%, $p < 0,01$).

Висновки. Аналіз експериментальних даних показав, що анагетична активність субстанції MaIO-05818 дозозалежна. У дозі 50 мг/кг MaIO-05818 зберігає анагетичну активність протягом 4-х годин.

Перелік використаних джерел інформації:

1. Nortriptyline for neuropathic pain in adults / S. Derry et al. The Cochrane Database of Systematic Reviews. 2015. Vol. 1. P. 1–9. DOI: 10.1002/14651858.CD011209.pub2.
2. Multicomponent reaction-based synthesis and biological evaluation of tricyclic heterofused quinolines with multi-trypanosomatid activity / O. Di Pietro et al. European Journal of Medicinal Chemistry. 2015. Vol. 105. P. 120–137. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2015.10.007>.
3. Fornasari D. Pharmacotherapy for Neuropathic Pain : a Review. Pain and Therapy. 2017. Vol. 6, suppl. 1. P. 25–33.
4. Panchal, N. K., & Prince Sabina, E. (2023). Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs): A current insight into its molecular mechanism eliciting organ toxicities. Food and chemical toxicology : an international journal published for the British Industrial Biological Research Association, 172, 113598. <https://doi.org/10.1016/j.fct.2022.113598>
5. Fornasari D. Pharmacotherapy for Neuropathic Pain : a Review. Pain and Therapy. 2017. Vol. 6, suppl. 1. P. 25–33.
6. Bindu, S., Mazumder, S., & Bandyopadhyay, U. (2020). Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) and organ damage: A current perspective. Biochemical pharmacology, 180, 114147. <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2020.114147>.
7. Synthesis, anti-inflammatory, analgesic, COX-1/2 inhibitory activities and molecular docking studies of substituted 2-mercapto-4(3H)-quinazolinones / A. M. A. Abdel-Aziz. Eur. J. Med. Chem. 2016. Vol. 121. P. 410–421. DOI: 10.1016/j.ejmech.2016.05.066.