

І. В. Драпак¹, Б. С. Зіменковський¹, Н. М. Серединська²

Протизапальна й аналгетична активність Кардіазолу

¹Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького²Державна установа «Інститут фармакології та токсикології НАМН України», м. Київ

Ключові слова: Кардіазол, прогнозування активності, протизапальна, аналгетична дія

Однією з сучасних проблем медицини є терапія коморбідних станів, що надзвичайно поширені не лише серед пацієнтів похилого віку, а й серед молодих [1–3]. Коморбідний стан вимагає від клініциста застосування препаратів різних фармакологічних та/або фармакотерапевтичних груп, що нерідко призводить до поліпрагмазії, розвитку побічної дії, непередбачуваних токсичних ефектів (через взаємодію ліків), до зниження ступеня ефекту того чи іншого препарату тощо [4, 5]. Крім того, застосування багатьох ліків призводить до зменшення прихильності пацієнта до лікування, а також до підвищення вартості терапії [6–8]. Одним із перспективних напрямів пошуку шляхів фармакологічної корекції коморбідних станів є синтез нових сполук з поліфармакологічними властивостями, розробка та створення на їхній основі препаратів, що впливатимуть на різні ланки патогенезу двох і більше захворювань, що спостерігаються в одного хворого.

Поширеність запальних процесів різного генезу та складність їхньої фармакологічної корекції, недостатня ефективність і безпечність існуючих знеболювальних та антиексудативних засобів, їхня побічна дія, непереносимість, а також здатність зменшувати (нівелювати) або, навпа-

ки, підвищувати активність препаратів інших фармакотерапевтичних груп, що можуть застосовуватися за умов коморбідних станів разом з протизапальними препаратами, обґрунтовують доцільність пошуку нових сполук з протизапальною та знеболювальною дією. Водночас на тлі больового синдрому, що розвивається в разі запального процесу, можуть виникати порушення функціонування серцево-судинної системи. До того, за сучасними даними власне захворювання серця та судин – артеріальна гіпертензія, серцева недостатність, ішемічна хвороба та інші віднесені до патології запального характеру. Дана ситуація доводить необхідність розробки та впровадження в практику охорони здоров'я нових високо-ефективних і безпечних препаратів патогенетичної та симптоматичної терапії, здатних усувати не лише порушення з боку серцево-судинної системи, а й симптоми запалення, больового синдрому тощо.

Даними попередніх досліджень засвідчена висока кардіотропна активність похідних 2-ариліміно-1,3-тіазолу та, зокрема, сполуки [3-аліл-4-(4¹-метоксифеніл)-3H-тіазол-2-іліден]-(3²-трифлуорометилфеніл)аміну гідроброміду з умовною назвою «Кардіазол» [9–11]. Зважаючи на доцільність коригувати не лише функції серцево-судинної системи, а й власне запальні процеси за умов кардіальних захворювань, доречно визначити, чи притаманна Кардіазолу протизапальна та знеболювальна дії.

Мета дослідження – вивчити протизапальну й анальгетичну дію Кардіазолу *in silico* та в досліджах *in vivo*.

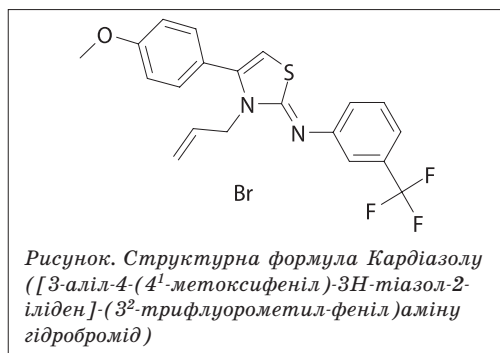
Матеріали та методи. Об'єктом дослідження (рисунок) була перспективна новосинтезована сполука [3-аліл-4-(4¹-метоксифеніл)-3H-тіазол-2-іліден]-(3²-трифлуорометил-феніл)аміну гідробромід (Кардіазол), що проявляє *in vitro* та *in vivo* виразну кардіопротекторну, антигіпертензивну й антиоксидантну дію [9–11].

Прогнозування активності *in silico* досліджуваної сполуки – Кардіазолу проведено з використанням програмних пакетів: Pharma expert/Prediction of Activity Spectra for Substances [12], Super Pred [13] і Swiss Target Prediction [14]. Спектр активності сполук, який прогнозується Pharma expert/Prediction of Activity Spectra for Substances, здійснюється на основі оцінки 2D подібності досліджуваної структури та відомих лікарських засобів/біологічно активних сполук з доведеною фармакологічною активністю. Результат прогнозування представляють як ймовірність реалізації/не реалізації певного ефекту/механізму [15]. Використання програмного пакета Super Pred дозволяє прогнозувати ймовірні молекулярні біомішені. Прогнозування базується на оцінці подібності структури досліджуваних сполук і лігандів біомішеней та ймовірної взаємодії ліганд-рецептор (база даних для оцінки ймовірних біомішеней містить 1800 білків, 340 тисяч

сполук-лігандів, а також опис 660 тис. взаємодій сполука-мішень) [16]. Результат представляють у формі величини ймовірності (від 0 до 1) впливу на певну біомішень. У разі прогнозування біологічної активності на основі програмного пакета Swiss Target Prediction використовується аналіз структурної подібності досліджуваних сполук і відомих лікарських засобів/біологічно активних сполук зі встановленим механізмом дії на основі поєднання аналізу двовимірної та тривимірної подібності, що дозволяє оцінити найімовірніші біомішені досліджуваних сполук [17, 18].

Експериментальне вивчення протизапальної активності Кардіазолу проведено на білих щурах-самцях, масою (160,0 ± 5,7) г, яких утримували на стандартному збалансованому раціоні харчування в віварії за умов вільного доступу до їжі та води за температури 20–22 °С і відносної вологості 40–60 % [19, 20]. Усі дослідження *in vivo* проведені з дотриманням вимог «Європейської конвенції з захисту хребетних тварин, які використовуються для експериментальних та інших наукових цілей» (Страсбург, 1986 р.).

Протизапальну дію Кардіазолу досліджували на моделі карагенанового набряку [21, 22]. Методом випадкової вибірки тварин розподілено за групами по 7 особин у кожній. До першої (контрольної) групи віднесено тварин, в яких індукували запальний процес введенням розчину карагенану (водний 1,0 % розчин) у субплантарну область задньої лапи, підшкірно, в об'ємі 0,1 мл. До другої групи входили щури, індукція запального процесу в яких відбувалася через 30 хв після введення субстанції Кардіазолу. До третьої групи віднесено тварин, індукція запального процесу в яких відбу-



валася через 30 хв після введення препарату порівняння – Диклофенаку натрію (субстанція), що є одним з найпотужніших протизапальних препаратів групи нестероїдних протизапальних засобів. До четвертої групи – тварин, яким через 30 хв після застосування Ібупрофену (субстанції) вводили карагенан. Окрему групу складали інтактні тварини. Диклофенак застосовували в середній ефективній дозі за протизапальною активністю – 8,0 мг/кг маси тіла тварини. Кардіазол застосовували в дозі, що складала приблизно 1/7 від середньої летальної дози сполуки – 50 мг/кг маси тіла щура, й саме ця доза є середньоєфективною за показником гіпотензивної дії [10]. Ефективною дозою Ібупрофену щодо зменшення запальної реакції є доза 50 мг/кг. Тому ще одним препаратом порівняння (за дозовим навантаженням) обрано Ібупрофен. Шлях уведення Кардіазолу, Ібупрофену та Диклофенаку – у шлунок, через спеціальний металевий зонд за умов м'якої (ручної) фіксації тварин: досліджувані засоби вводили у вигляді суспензії в 1 % крохмальному зависі.

Об'єм ураженої (задньої) лапи вимірювали за допомогою електронного волюметра безпосередньо перед уведенням досліджуваних засобів (вихідні значення) і через 4 год після індукції запалення. Антиексудативну активність (АЕА) визначали за показником зменшення набряку стопи в щурів, розраховуючи за допомогою рівняння (1) і виражали у відсотках:

$$АЕА, \% = \frac{\Delta V_{\text{контроль}} - \Delta V_{\text{дослід}}}{\Delta V_{\text{контроль}}} \cdot 100\%,$$

де $\Delta V_{\text{контроль}}$ і $\Delta V_{\text{дослід}}$ – середні значення різниці об'ємів стопи задньої лапи для тварин контрольної та дослідної груп відповідно.

Аналгетичну активність (АА) Кардіазолу досліджували на моделі вісцер-

ального болю в білих мишей масою (19,0 ± 0,2) г, що індукований внутрішньоочеревинним введенням 0,75 % розчину оцтової кислоти, здатної викликати активацію калікреїн-кінінової системи, простагландинів, біогенних амінів, що є ендогенними медіаторами запалення й сприяють розвитку корчів черевних м'язів [22, 23].

Готували 0,75 % розчин з льодяної оцтової кислоти (х/ч; 99,8 %) безпосередньо перед початком уведення тваринам. Вводили оцтову кислоту внутрішньоочеревинно в об'ємі 0,1 мл на 10 г миші.

Тварин (білі миші) утримували на стандартному для даного виду раціоні харчування з вільним доступом до води за відповідних лабораторних умов. За добу до початку досліду тварини були зважені та рандомізовані за групами по 7 особин у кожній (по 4 самиці та по 3 самці). До першої групи віднесено тварин, яким не застосовувався тест-зразок, а вводили внутрішньоочеревинно лише оцтову кислоту (контроль). До двох наступних груп входили миші, яким за 60 хв до індукції больової реакції *per os* вводили Кардіазол і Кеторолак (субстанція) у дозах 50 мг/кг і 3 мг/кг (терапевтична доза в перерахунку на тварин) маси тіла тварини відповідно. За препарат порівняння обрано Кеторолак, суттєва знеболювальна дія якого є доведеною. Обрана доза Кеторолаку є середньою ефективною дозою за знеболювальним ефектом. Тварин після введення оцтової кислоти поміщали на паперову підстилку, розташовану на лабораторному столі, та накривали спеціальним скляним ковпаком з отвором для вільного доступу повітря. Під одним ковпаком знаходилося не більше 2 мишей. Один дослідник спостерігав не більше, як за двома тваринами одночасно.

Спостереження за тваринами відбувалося впродовж 30 хв після введення оцтової кислоти, реєстрацію числа корчів здійснювали з 5-ї до 15-ї хв включно. Показником знеболювальної дії було зменшення числа корчів у тварин, яким вводили досліджувану сполуку або препарат порівняння. АА виражали у відсотках і розраховували як відношення різниці кількості корчів у тварин контрольної та дослідної груп до кількості корчів у мишей контрольної групи.

Статистичну обробку отриманих даних проводили з використанням програми Statistica 10.0 і Microsoft Excel. Результати досліджень представлені у вигляді середньоарифметичного (M) і стандартної помилки (m), з урахуванням кількісної вибірки (n). Достовірність результатів досліджень визначали з використанням статистичного методу однофакторного дисперсійного аналізу (ANOVA). Відмінності вважали достовірними в разі $P \leq 0,05$.

Результати та їх обговорення. За результатами *in silico* прогнозування можливого спектра фармакологічної активності (табл. 1) встановлено ймовірність прояву протизапальної та аналгетичної дії досліджуваної сполуки Кардіазолу: за використан-

ня комп'ютерної програми Pharma expert/Prediction of Activity Spectra for Substances. Ліпооксигеназа як біологічна мішень дії прогнозується програмою Super Pred. З використанням програми Swiss Target Prediction встановлено, що в механізмі дії Кардіазолу одними з імовірних біомішеней є циклооксигеназа-2 і 5-ліпооксигеназа, що належать до групи ферментів, які беруть участь у синтезі простагландинів, таких як простагландини, простацикліни та тромбоксани, та, як відомо, фармакологічне інгібування цих ферментів послаблює симптоми запалення та болю.

Отже, результати комп'ютерного прогнозу активності Кардіазолу засвідчують доцільність проведення *in vivo* досліджень аналгетичної та протизапальної активності.

Збільшення об'єму стопи на 130,6 % у білих щурів за індукції запального процесу відзначалося через 4 год після субплантарного введення карагенану. Усім тест-зразкам притаманна антиексудативна дія (табл. 2). Найвиразніша АА на рівні 42,5 %, як очікувалося, проявлялася в разі застосування Диклофенаку. Водночас досить суттєва протизапальна дія, фактично ідентична до дії Ібупрофену прита-

Таблиця 1

Оцінка ймовірного фармакологічного профілю Кардіазолу

Прогнозування спектра активності/програма		
Pharma expert/Prediction of Activity Spectra for Substances	Super Pred	Swiss Target Prediction
Лікування атеросклерозу Антагоніст холестерину Протиішемічний, церебральний ефекти Протизапальні лікарські препарати Аналгетик	Ліпооксигеназа	Рецептор фактора росту судинного ендотелію Циклооксигеназа-2 Рецептор фактора росту гепатоцитів Фосфодіестераза 10A MTOR серин/треонін-протеїнкінази Арахідонат 5-ліпооксигеназа Гексокіназа IV типу

Антиексудативна активність Кардіазолу на карагеновій моделі запалення в білих щурів ($M \pm m$, $n = 7$ у кожній групі)

Група, доза	Об'єм стопи до індукції запалення, у. о.	Об'єм стопи через 4 год після індукції запалення, у. о.	Антиексудативна активність, %
Інтактні тварини	0,99 ± 0,12	0,99 ± 0,12	–
Карагенан, 1 %, 0,1 мл (контроль)	0,98 ± 0,13	2,26 ± 0,21	–
Диклофенак, 8,0 мг/кг + Карагенан	1,0 ± 0,12	1,30 ± 0,16*	42,5
Ібупрофен, 50,0 мг/кг + Карагенан	0,99 ± 0,13	1,45 ± 0,14*	35,8
Кардіазол, 50,0 мг/кг + Карагенан	0,98 ± 0,14	1,51 ± 0,12*	33,2

Примітка. Тут і в табл. 3: * $p \leq 0,05$ порівняно з контролем.

манна Кардіазолу, про що свідчить показник АЕА – 33,2 %.

Отримані результати дозволяють констатувати наявність суттєвої протинабрякової активності в сполуки Кардіазол. Водночас АЕА Кардіазолу нижча на 9,3 % від активності Диклофенаку.

Як зазначалося, АА Кардіазолу досліджена на моделі «оцтових корчів» у білих мишей порівняно з Кеторолаком (табл. 3), причому попередньо було зроблено передбачення щодо нижчої аналгетичної активності Кардіазолу. Водночас слід зазначити, що дозове навантаження тварин у разі застосування цих препаратів було різним і лише подальші дослідження з визначенням середньої ефективної дози Кардіазолу за показником знеболювальної активності дозволять порівнювати ступінь знеболювальної активності новосинтезо-

ваної сполуки з іншими знеболювальними засобами.

Результати дослідження знеболювальної дії Кардіазолу на моделі вісцерального болю засвідчили його досить високу активність – 47 %, про що свідчить зниження кількості корчів порівняно до групи нелікованих тварин.

Отже, у результаті експериментальних досліджень встановлена протизапальна (33,2 % – фактично на рівні Ібупрофену) та аналгетична (47 %) дія досліджуваної сполуки Кардіазол.

Таким чином, проведені дослідження перспективної сполуки – Кардіазолу – свідчать про ймовірність протизапальної й аналгетичної активності *in silico* та підтверджують наявність цих видів активності в досліді *in vivo* на моделях карагенового набряку та вісцерального болю відповідно.

Таблиця 3

Аналгетична активність Кардіазолу на моделі «оцтових корчів» у білих мишей ($M \pm m$, $n = 7$ у кожній групі)

Група тварин	Кількість корчів	Аналгетична активність, %
Моделна патологія (контроль)	14,7 ± 2,2	-
Кеторолак, 3,0 мг/кг, <i>per os</i>	4,5 ± 0,3*	69
Кардіазол, 50,0 мг/кг, <i>per os</i>	7,8 ± 0,7*	47

Висновки

1. За результатами *in silico* прогнозування встановлено ймовірність прояву протизапальної й анальгетичної дії Кардіазолу. Наявність обох видів активності було підтверджено експериментально в дослідженнях *in vivo*.
2. Кардіазолу притаманна протизапальна дія, що характеризується зменшенням набряку кінцівок у щурів на моделі карагенанового запалення. Антиексудативна активність становить 33,2 % і вона є, фактично, ідентичною до активності Ібупрофену.
3. Кардіазол характеризується знеболювальною дією, про що свідчить значення анальгетичної активності – 47 % на моделі вісцерального болю, індукованого введенням оцтової кислоти білим мишам.

1. Гринюк В. В., Захаров В. В. Коморбидность артериальной гипертензии и хронического болевого синдрома. *Эффективная фармакотерапия*. 2019. Т. 15, № 34. С. 46–52. <https://doi.org/10.33978/2307-3586-2019-15-34-46-52>.
2. Хімїон Л. В., Климась І. В. Коморбідність при ревматичних захворюваннях. *Український ревматологічний журнал*. 2015. Т. 62, № 4. С. 15–18.
3. Dougados M. Comorbidities in rheumatoid arthritis. *Current Opinion in Rheumatology*. 2016. V. 28 (3). P. 282–288. <https://doi.org/10.1097/BOR.0000000000000267>.
4. Наумов А. В., Ткачева О. Н., Ховасова Н. О. К вопросу о безопасности нестероидных противовоспалительных препаратов у пациентов с сердечно-сосудистым риском. *Терапевтический архив*. 2019. № 1. С. 108–113.
5. Олюнин Ю. А. Применение нестероидных противовоспалительных препаратов у больных с высоким кардиоваскулярным риском. *Научно-практическая ревматология*. 2017. Т. 55, № 3. С. 321–323.
6. Comorbidities in rheumatoid arthritis: the RBSMR study. F. Z. Haddani, A. Guich, T. Youssefi et al. *International Journal of Clinical Rheumatology*. 2020. V. 15 (1). P. 10–14.
7. Comorbidities in patients with rheumatoid arthritis and association with patient-reported outcomes: results of claims data linked to questionnaire survey. R. A. Lague, I. Redeker, F. Hoffmann et al. *Journal of Rheumatology*. 2019. V. 46 (6). P. 547–571. <https://doi.org/10.3899/jrheum.180668>.
8. Roubille C., Fesler P., Combe B. Shifting from a rheumatologic point of view toward patient-centered care in rheumatoid arthritis with an integrated management of comorbidities. *Journal of Rheumatology*. 2019. V. 46 (6). P. 545–547. <https://doi.org/10.3899/jrheum.181379>.
9. Cardioprotective Activity of Some 2-Arylimino-1, 3-Thiazole Derivatives. I. Drapak, L. Perekhoda, N. Demchenko, M. Suleiman, M. Rakhimova, I. Demchuk, S. Taran, N. Serebinska et al. *Scientia Pharmaceutica*. 2019. V. 87 (7). P. 8. <https://doi.org/10.3390/scipharm87010007>.
10. Синтез та кардіотропна дія [3-аліл-4-(4¹-метоксифеніл)-3Н-тіазол-2-іліден]-(3²-трифлуорометилфеніл)амін гідробромід у білих щурів. І. В. Драпак, Н. М. Серединська, О. Р. Піняжко та ін. *Фармакологія та лікарська токсикологія*. 2019. V. 13 (4). С. 255–262.
11. Патент (на корисну модель) № 140537 [3-Аліл-4-(4¹-метоксифеніл)-3Н-тіазол-2-іліден]-(3²-трифлуорометилфеніл)аміну гідробромід (Кардіазол), що проявляє кардіопротекторну та антиоксидантну активність. Драпак І. В., Зіменковський Б. С., Серединська Н. М., Перехода Л. О., Демченко А. М., Голота С. М., Нектегаєв І. О.; заявл. 22.07.2019; опубл. 10.03.2020, Бюл. 5.
12. Computer-aided prediction of biological activity spectra for chemical compounds: opportunities and limitations. D. A. Filimonov, D. S. Druzhilovskiy, A. A. Lagunin et al. *Biomed Chem Res Meth*. 2018. V. 1 (1). P. e00004.
13. Super Pred webserver [Internet]. Prediction.charite.de. URL: <http://prediction.charite.de/>.
14. Swiss Target Prediction [Internet]. Swisstargetprediction.ch. URL: <http://www.swisstargetprediction.ch/>.
15. Computer-Aided Selection of Potential Antihypertensive Compounds with Dual Mechanism of Action. A. Lagunin, O. Gomazkov, D. Filimonov et al. *J. Med Chem*. 2003. V. 46 (15). P. 3326–3332.
16. ATC Prediction [Internet]. Prediction.com. URL: <http://prediction.charite.de/>.
17. Gfeller D., Michielin O., Zoete V. Shaping the interaction landscape of bioactive molecules. *Bioinform.* 2013. V. 29 (23). P. 3073–3079.
18. Antoine D., Michielin O., Zoete V. Swiss Target Prediction: updated data and new features for efficient prediction of protein targets of small molecules. *Nucleic acids research*. 2019. V. 47 (W1). P. W357–W364.
19. Доклінічні дослідження лікарських засобів (методичні рекомендації); за ред. чл.-кор. АМН України О. В. Стефанова. Київ : ВД «Авіцена», 2001. 528 с.

20. Миронов А. Н. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Ч. 1: метод. реком. Москва : Гриф и К, 2012. 944 с.
21. Winter C. A., Risley E. A., Nuss G. W. Carrageenin-induced edema in hind paw of the rat as an assay for anti-inflammatory drugs. *Proc Soc Exp Biol Med*. 1962. V. 111. P. 544–547.
22. Тринус Ф. П., Мохорт Н. А., Клебанов Б. М. Нестероидные противовоспалительные средства. Киев : Здоров'я, 1975. 240 с.
23. Vogel Gerhard H. Drug Discovery and Evaluation. Pharmacological Assays Second Completely Revised, Updated, and Enlarged Edition. Berlin : Springer, 2002. 1026 p.

І. В. Драпак, Б. С. Зіменковський, Н. М. Серединська **Протизапальна й анальгетична активність Кардіазолу**

У роботі наведено результати *in silico* прогнозування та експериментального дослідження проти-запальної й анальгетичної активності нової сполуки [3-аліл-4-(4¹-метоксифеніл)-3H-тіазол-2-іліден]-(3²-трифлуорометил-феніл)аміну гідроброміду (Кардіазолу) як потенційного вітчизняного кардіотропного лікарського засобу з поліфармакологічною дією.

За результатами *in silico* прогнозування встановлено ймовірність прояву протизапальної й анальгетичної дії Кардіазолу з використанням комп'ютерної програми Pharma expert/Prediction of Activity Spectra for Substances, як можливі біологічні мішені визначені ліпоксигеназа (за програмою Super Pred), циклооксигеназа-2 та арахідонат 5-ліпоксигеназа (за програмою Swiss Target Prediction).

Згодом наявність у Кардіазолу таких видів активності було підтверджено дослідженнями *in vivo*. Вивчення протизапальної активності Кардіазолу проведено на білих щурах з використанням моделі карагенанового набряку. Анальгетичну активність Кардіазолу досліджували на білих мишах на моделі вісцерального болю, що індукований внутрішньоочеревинним введенням 0,75 % розчину оцтової кислоти.

Встановлена досить суттєва протизапальна дія Кардіазолу, що характеризується зменшенням набряку кінцівок у щурів на моделі карагенанового запалення. Антиексудативна активність становить 33,2 %, і вона є, фактично, ідентичною до активності Ібупрофену.

Дослідження знеболювальної дії Кардіазолу на моделі вісцерального болю показали його досить високу анальгетичну активність – 47 %, про що свідчить зниження кількості корчів порівняно до групи нелікованих тварин.

Таким чином, проведеними дослідженнями *in silico* передбачена ймовірність протизапальної та анальгетичної активності Кардіазолу, що була підтверджена на моделях карагенанового набряку та вісцерального болю відповідно в дослідях *in vivo*.

Ключові слова: Кардіазол, *in silico* прогнозування активності, протизапальна й анальгетична дія

И. В. Драпак, Б. С. Зименковский, Н. Н. Серединская **Противовоспалительная и анальгетическая активность Кардиазола**

В работе представлены результаты *in silico* прогнозирования и экспериментального исследования противовоспалительной и анальгетической активности нового соединения [3 аллил-4 (4¹-метоксифенил)-3H-тиазол-2-илиден]-(3²-трифлуорометил-фенил)амин гидробромид (Кардиазола) как потенциального кардиотропного лекарственного средства с полифармакологическим действием.

По результатам *in silico* прогнозирования активности с использованием компьютерной программы Pharma expert/Prediction of Activity Spectra for Substances установлена вероятность проявления противовоспалительного и анальгетического действия у исследуемого соединения – Кардиазола, как возможные биологические мишени прогнозируются липоксигеназа (в соответствии с результатами программы Super Pred), циклооксигеназа-2 и арахидонат-5-липоксигеназа (по программе Swiss Target Prediction).

Экспериментальное изучение противовоспалительной активности Кардиазола проведено на белых крысах с использованием модели карагенанового отека. Анальгетическую активность Кардиазола исследовали на модели висцеральной боли, индуцированной у белых мышей внутрибрюшинным введением 0,75 % раствора уксусной кислоты.

Установлено довольно существенное противовоспалительное действие Кардиазола, характеризующееся уменьшением отека конечностей у крыс на модели карагенанового воспаления. Антиэксудативная активность составляет 33,2 %, и она фактически идентична активности ибупрофена.

Исследование обезболивающего действия Кардиазола на модели висцеральной боли показали его достаточно высокую анальгезирующую активность – 47 %, о чем свидетельствует снижение количества корчей.

Таким образом, проведенные исследования *in silico* свидетельствуют о вероятности противовоспалительной и анальгезирующей активности Кардиазола; наличие этих видов активности было подтверждено на моделях карагенанового отека и висцеральной боли соответственно в опытах *in vivo*.

Ключевые слова: Кардиазол, *in silico* прогнозирование активности, противовоспалительное и анальгезирующее действие

I. V. Drapak, B. S. Zimenkovsky, N. M. Seredynska
Anti-inflammatory and analgetic activities of Cardiazol

Current paper presents the results of *in silico* prediction and experimental study of anti-inflammatory and analgesic activities of the newly synthesized compound [3-allyl-4-(4¹-methoxyphenyl)-3H-thiazol-2-ylidene]-(3²-trifluoromethyl-phenyl) amine hydrobromide (Cardiazole) as a potential cardiotropic drug with polypharmacological action.

According to the results of *in silico* activity prediction, the probability of Cardiazole anti-inflammatory and analgesic effects was confirmed using the computer program Pharma expert/Prediction of Activity Spectra for Substances and as the possible biotargets were identified lipoxygenase by program Super Pred, cyclooxygenase-2 and arachidonate-5-lipoxygenase by Swiss Target Prediction program.

An experimental study of the Cardiazole anti-inflammatory activity was performed on rats by means of carrageenan edema model. The Cardiazole analgesic activity was evaluated on white mice under a model of visceral pain induced by intraperitoneal injection of 0,75% acetic acid solution.

A rather significant anti-inflammatory effect of Cardiazole has been established, which is characterized by a decrease of rats limb edema in a model of carrageenan inflammation. The anti-exudative activity is 33,2 % and it is, in fact, identical to the activity of ibuprofen.

Studies of the Cardiazole analgesic effect on the model of visceral pain showed its fairly high analgesic activity – 47 %, as evidenced by a decrease in the number of cramps compared to the group of untreated animals.

Thus, the results *in silico* study indicate the likelihood of anti-inflammatory and analgesic activities of Cardiazole that was confirmed under *in vivo* experiments on the models of carrageenan edema and visceral pain, respectively.

Key words: Cardiazole, in silico prediction activity, anti-inflammatory and analgesic action

Надійшла: 18 січня 2021 р.

Прийнята до друку: 23 лютого 2021 р.

Контактна особа: Драпак Ірина Володимирівна, доктор фармацевтичних наук, доцент, кафедра загальної, біоорганічної та фізикоїдної хімії, Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, буд. 52, вул. Пекарська, м. Львів, 79010. Тел.: + 38 032 275 49 87.
Електронна пошта: iradrapak@ukr.net