

Рис. 3. Динамика уровня оксида азота в выдыхаемом воздухе через 4, 8, 12, 16, 20 и 24 недели терапии:  $p$  — критерий Манна-Уитни

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Использование мониторинга оксида азота в выдыхаемом воздухе у детей с атопической БА для оценки контроля позволяет индивидуально подобрать объем базисной терапии, ориентируясь на динамику выраженности аллергического воспаления. Персонализированный подход к подбору базисной терапии атопической БА у детей с помощью мониторинга уровня выдыхаемого оксида азота способствовал более быстрому уменьшению симптомов заболевания, сокращению количества доз препаратов для купирования приступов и увеличе-

нию количества бессимптомных дней, что позволило добиться у большего количества пациентов длительного 12-недельного контроля над заболеванием.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Ляпунов А. В., Балаболкин И. И. // Рос. аллергол. журнал. — 2004. — № 1. — С. 32—37.
2. Национальная программа «Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактика». 3-е изд., испр. и доп. — М.: Атмосфера, 2008. — 108 с.
3. George W. Rodway, Ji Yeon Choi, Leslie A. Hoffman, et al. // Chron Respir. — 2009. — Vol. 6 (1). — P. 19—29.
4. Ludviksdottir D. L., Diamant Z., Alving K., et al. // Clin Respir J. — 2012. — Vol. 6 (4). — P. 193—207.
5. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. Global Initiative for Asthma (GINA) 2011. www.ginaasthma.com
6. Martha Scott, Abid Raza, Wilfried Karmaus, et al. // Thorax. — 2010. — Vol. 65 (3). — P. 258—262.
7. Petsky H. L., Cates C. J., Lasserson T. J., et al. // Thorax. — 2012. — Vol. 67 (3). — P. 199—208.
8. Taylor D. R., Pijnenburg M. W., Smith A. D. // Thorax. — 2006. — Vol. 61 (9). — P. 817—827.

## Контактная информация

**Шишиморов Иван Николаевич** — к. м. н., доцент кафедры клинической фармакологии и интенсивной терапии, Волгоградский государственный медицинский университет, e-mail: drshishimorov@gmail.com

УДК 615.212.7:616-092.9

## ИЗУЧЕНИЕ РЕЦЕПТОРНОГО МЕХАНИЗМА АНАЛЬГЕТИЧЕСКОГО ДЕЙСТВИЯ СОЕДИНЕНИЯ РУ-1205

**О. Ю. Гречко, А. А. Спасов, Д. М. Штарёва, А. И. Ращенко**

*Волгоградский государственный медицинский университет,  
кафедра фармакологии*

Изучен механизм рецепторного действия соединения РУ-1205. Показано, что исследуемое вещество оказывает выраженное каппа-агонистическое действие на препаратах семявыносящего протока кролика. Данные эффекты блокируются селективным каппа-антагонистом norBNI.

*Ключевые слова:* каппа-опиоидный рецептор, семявыносящий проток кролика, U-50,488, norBNI.

## STUDY OF RECEPTOR MECHANISM OF ANALGESIC EFFECT SHOWN BY COMPOUND RU-1205

**O. Yu. Grechko, A. A. Spasov, D. M. Shtareva, A. I. Raschenko**

We studied the mechanism of action of compound RU-1205. It is shown that the compound has significant kappa agonist effects on rabbit vas deferens preparations. These effects were blocked by norBNI, a selective kappa antagonist.

*Key words:* kappa-opioid receptor, rabbit vas deferens, U-50, 488, norBNI.

Селективные агонисты каппа-опиоидных рецепторов представляют особый интерес для создания эффективных анальгетиков, лишенных таких побочных эффектов, как респираторная депрессия, толерантность к аналь-

гетическому действию и наркогенный потенциал [4]. Результаты проведенных ранее исследований свидетельствуют о выраженных анальгетических свойствах соединения под лабораторным шифром РУ-1205 [3].

## ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Изучение механизма рецепторного действия соединения РУ-1205.

## МЕТОДИКА ИССЛЕДОВАНИЯ

В настоящей работе представлены данные по изучению механизма рецепторной активности субстанции соединения РУ-1205 дигидрохлорида 9-(2-морфолиноэтил)-2-(4-фторфенил)имидазо[1,2- $\alpha$ ]бензимидазола, синтезированного в НИИ физической и органической химии Южного федерального университета (Пат. РФ № 2 413 512 С1 от 29.07.2009 г.) [2].

Экспериментальные исследования проводили с использованием селективного агониста каппа-опиоидных рецепторов — U-50,488 («SIGMA», США), селективного антагониста каппа-опиоидных рецепторов — норбинаторфимина (nor-BNI) («SIGMA», США), агониста каппа- и парциальный агониста мю-опиоидных рецепторов — буторфанол тартрата («ОАО «Московская фармацевтическая фабрика», Россия). Для приготовления буферных растворов использовались химически чистые: натрия хлорид, калия хлорид, кальция хлорид, магния сульфат, натрия гидрокарбонат, калия дигидрофосфат, глюкоза («Мосреактив», Россия).

Эксперименты были выполнены на изолированных препаратах семявыносящих протоков 5 кроликов-самцов породы шиншилла массой 4—4,5 кг. Животные содержались в условиях вивария при постоянной температуре — 22—24 °С, относительной влажности воздуха 40—50 %, при 12-часовом световом режиме, на стандартной полнорационной диете (ГОСТ Р 50258-92), с соблюдением правил лабораторной практики при проведении доклинических исследований в РФ (ГОСТ 3 51000.3-96 и 1000.4-96), а также правил и Международных рекомендаций Европейской конвенции по защите позвоночных животных, используемых при экспериментальных исследованиях.

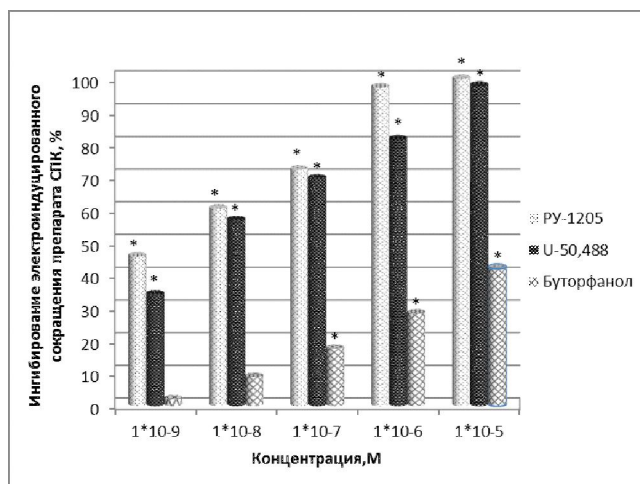
Механизм рецепторного действия *in vitro* оценивали по способности угнетать вызванные электрической стимуляцией сокращения изолированного семявыносящего протока кролика (СПК), богатого каппа-опиоидными рецепторами [1]. Исследования проводились на специальной установке фирмы Ugo Basile (Италия) для работы с изолированными органами. Выделенный препарат СПК длиной 10—15 мм закрепляли между двумя электродами и помещали в ванночку объемом 10 мл, содержащую физиологический раствор при температуре 37 °С и постоянной аэрации воздухом. Регистрировали исходный сократительный ответ органов. Исследуемые вещества добавляли в ванночку в возрастающих концентрациях. О степени каппа-опиоидергической активности судили по разнице сократительного ответа, вызванного электрической стимуляцией между контрольными и опытными значениями.

С помощью регрессионного анализа были рассчитаны показатели  $IC_{50}$  — концентрации агониста, ингибирующей сократительный ответ гладкомышечного органа на 50 %. Для подтверждения каппа-опиоидергического влияния соединений на сократительный ответ изолированных препаратов проводили тесты с селективным каппа-антагонистом — норбинаторфимин (nor-BNI).

Результаты обрабатывали статистически при помощи компьютерной программы «GraphPad Prism 5.0» с использованием критериев Краскела-Уолиса и Манна-Уитни.

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

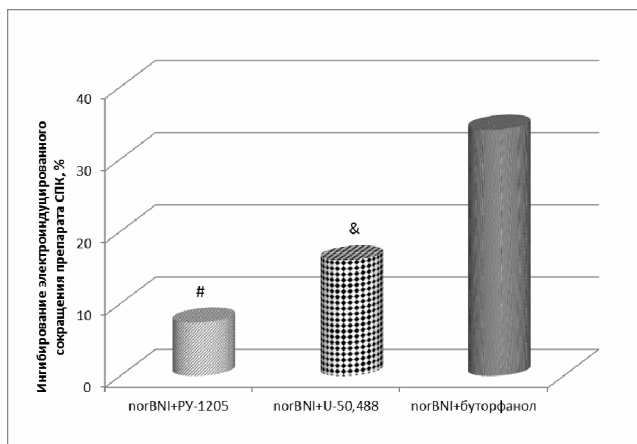
Исследуемое вещество проявило высокую концентрационно-зависимую эффективность, подавляя вызванные электрической стимуляцией сокращения препарата СПК в диапазоне наномолярных концентраций. По ингибирующей активности соединение РУ-1205 было равно селективному агонисту каппа-опиоидных рецепторов — U-50,488 и превосходило по этому показателю агонист каппа- и парциальный агониста мю-опиоидных рецепторов — буторфанол тартрат (рис. 1).



\* $p < 0,05$  — статистически значимо по отношению к контрольным значениям.

Рис. 1. Влияние соединения РУ-1205, U-50,488 и буторфанол тартрата на вызванные электрической стимуляцией сокращения препарата семявыносящего протока кролика

Рассчитанные методом регрессионного анализа показатели ингибирующей концентрации  $IC_{50}$  для соединений РУ-1205, U-50,488 и буторфанол тартрата составили  $2,2 \times 10^{-9}$  М,  $7,0 \times 10^{-9}$  М и  $9,8 \times 10^{-5}$  М соответственно. Эффекты изучаемого вещества на фоне инкубации ткани с селективным антагонистом каппа-опиоидных рецепторов nor-BNI в концентрации 1  $\mu$ М угнетались на 85 % (рис. 2). Норбинаторфимин блокировал эффекты U-50,488 на 68 %, а буторфанол на 32 %.



# $p < 0,05$  — статистически значимо по отношению к PY-1205 — индуцированным эффектам; & $p < 0,05$  — статистически значимо по отношению к U-50,488 — индуцированным эффектам.

Рис. 2. Влияние соединений PY-1205, U-50,488 и буторфанола тартрата на сокращения семявыносящего протока кролика на фоне инкубации с селективным антагонистом каппа-опиоидных рецепторов — норбиналторфимином

В результате проведенного исследования было показано, что исследуемое соединение проявляет селективность по отношению к каппа-опиоидным рецепторам. В экспериментах на семявыносящем протоке кролика была выявлена высокая активность соединения PY-1205, равная агонисту каппа-опиоидных рецепторов U-50,488 и превосходящая агонист каппа- и парциальный агонист мю-опиоидных рецепторов — буторфанол тартрат. Селективность дей-

ствия изучаемого соединения подтверждалась блокированием его эффектов под действием каппа-антагониста nor-BNI.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Исследуемое соединение — PY-1205 оказывает выраженное каппа-агонистическое действие на препаратах семявыносящего протока кролика: концентрационно-зависимо и norBNI-обратно ингибирует стимулированные электрическими импульсами сокращения препарата семявыносящего протока в диапазоне наномолярных концентраций.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Воронина Т. А., Гузевых Л. С. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств / Под ред. А. Н. Миронова. — М.: Гриф и К, 2012. — 214 с.
2. Пат. РФ №2 413 512 С1 от 29.07.2009 г. «Средства, обладающие каппа-опиоидной агонистической активностью». Анисимова В. А. и др. Опубл. 10.03.2011; Бюл. изобретений № 7.
3. Спасов А. А., Гречко О. Ю., Штарёва Д. М. и др. // Экспериментальная и клиническая фармакология. — 2013. — Т. 76, № 9. — С. 15—18.
4. Butelman E. R., Kreek M. J. // Research and Development of Opioid-Related Ligands. — 2013. — May, Vol. 1131. — P. 245—256

## Контактная информация

Гречко Олеся Юрьевна — к. м. н., ст. преподаватель кафедры фармакологии, Волгоградский государственный медицинский университет, e-mail: olesiaгречко@mail.ru