

АНАЛЬГЕТИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ ПРОИЗВОДНОГО БЕНЗИМИДАЗОЛА НА МОДЕЛЯХ ВОСПАЛИТЕЛЬНОЙ БОЛИ

О. Ю. Гречко¹, Н. В. Елисеева¹, А. А. Спасов¹, Р. А. Литвинов¹

¹Волгоградский государственный медицинский университет,
кафедра фармакологии

Изучена анальгетическая активность производного бензимидазола (РУ-1205) на моделях воспалительной боли. Показано, что исследуемое соединение проявляет выраженную обезболивающую активность и в остром, и в хроническом эксперименте.

Ключевые слова: каппа-опиоидный рецептор, опиоидные анальгетики, воспалительная боль, формалин, буторфанол.

ANALGETIC ACTIVITY OF A BENZIMIDAZOLE DERIVATIVE ON MODELS OF INFLAMMATORY PAIN

O. Yu. Grechko, N. V. Eliseeva, A. A. Spasov, R. A. Litvinov

¹The Volgograd state medical University,
Department for Pharmacology

We studied the analgesic activity of RU-1205, a benzimidazole derivative, on the models of inflammatory pain. The derivative has been found to exhibit pronounced analgesic activity in both acute and chronic experimental pain models.

Key words: kappa-opioid receptor, opioid analgesics, inflammatory pain, formalin, butorphanol.

Пристальное внимание в последние годы уделяется изучению селективных каппа-опиоидных агонистов, обладающих рядом преимуществ по сравнению с неселективными опиоидами. Существуют убедительные литературные данные, свидетельствующие о выраженной активности каппа-агонистов не только на центральных моделях алгезии, но и на периферических [4]. В ходе предыдущих экспериментов по направленному скринингу новых производных гетероциклических систем в тестах *in vitro* было выявлено соединение производное морфолиноэтилбензимидазола под лабораторным шифром РУ-1205, с высокой каппа-опиоидной агонистической активностью [2].

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Изучение анальгетической активности соединения РУ-1205 в тестах острой и хронической воспалительной боли.

МЕТОДИКА ИССЛЕДОВАНИЯ

В данной работе представлены данные по изучению обезболивающих свойств соединения дигидрохлорида 9-(2-морфолиноэтил)-2-(4-фторфенил)имидазо[1,2- α]-бензимидазола (РУ-1205), синтезированного в НИИ физической и органической химии Южного федерального университета (Пат. РФ № 2 413 512 С1 от 27.07.2009 г.) [3]

При оценке ноцицептивной чувствительности использовали буторфанол тартрат («ОАО «Московская фармацевтическая фабрика», Россия), налоксон (ОАО «Московская фармацевтическая фабрика», Россия), адьювант Фрейнда («SIGMA», США), формалин («Биомед», Россия). Лицензия на работу с наркотическими средствами ЛО-34-04-000022 от 12 октября 2012 г.

Эксперименты выполнялись на 126 самцах нелинейных белых крыс массой 220—250 г, содержащихся в условиях вивария (температура 22—24 °С, относительная влажность воздуха 40—50 %) с естественным световым режимом на стандартной диете лабораторных животных в соответствии с ГОСТ Р 50258-92, с соблюдением правил лабораторной практики при проведении доклинических исследований в РФ, регламентированных ГОСТ Р 51000.3-96 и ГОСТ Р 51000.4-96, а также правил и Международных рекомендаций «Европейской конвенции о защите позвоночных животных, используемых для экспериментов или в иных научных целях».

Исследование анальгетической активности проводили в соответствии с «Руководством по проведению доклинических исследований лекарственных средств» [1].

Для оценки влияния соединения на острое воспаление использовали метод формалиновой гипералгезии и метод механического раздражения на фоне формалиновой гипералгезии. Данное состояние моделировали подкожным введением 50 мкл 2%-го водного раствора формалина в тыльную поверхность правой задней лапки. Регистрировалось число болевых реакций «flinches» (поднятие лапки, облизывание, покусывание места инъекции) с момента введения формалина и на протяжении всего периода наблюдения (с 10 по 60 мин) фаз ноцицептивного ответа.

Анальгетическую активность соединений оценивали отдельно для I и II фаз ноцицептивного ответа по уменьшению числа болевых реакций относительно таковых у контрольных животных.

В основе теста Рандалл-Селлитто лежит возникновение афферентной болевой импульсации при постепенно усиливающемся давлении на фоне острого воспаления химическим раздражителем. Механическую гипералгезию индуцировали также введением 50 мкл 2%-го раствора формалина в вентролатеральную поверхность правой задней лапки подкожно с последующим применением дозированного нарастающего механического давления, точечно приложенного к месту инъекции. Регистрировали порог ноцицептивного ответа (вес в граммах, при достижении которого появлялся рефлекс «отдергивания лапки») через 2 минуты после инъекции формалина. Исследуемое соединение вводилось внутрибрюшинно, равно как и препарат сравнения буторфанол, в дозах 0,01—1 мг/кг.

Для моделирования хронического воспаления за 4 дня до эксперимента животным подкожно в вентролатеральную поверхность правой задней лапки вводился адъювант Фрейнда (взвесь БЦЖ в вазелиновом масле) в объеме 0,05 мл. Критерием достижения ноцицептивного порога, выражаемого в граммах, являлся рефлекс «отдергивания лапы» при точечном механическом давлении на ее тыльную поверхность на 4-й день эксперимента. Исследуемые вещества вводились внутрибрюшинно в дозе 10 мг/кг 2 раза в день, начиная с первого дня эксперимента [4].

Для подтверждения опиоидного механизма действия проводили тесты с антагонистом опиоидных рецепторов — налоксоном.

Данные обрабатывали статистически при помощи компьютерной программы GraphPad Prism 5.0. с использованием критериев Краскелла-Уоллиса и Манна-Уитни.

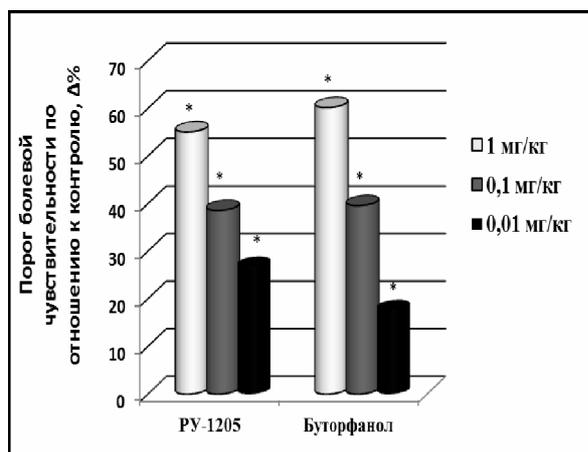
РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Субплантарная инъекция 2%-го формалина в дорсальную поверхность задней лапки вызывала характерную бифазную поведенческую ноцицептивную реакцию «flinch» (поднятие лапки, облизывание, покусывание места инъекции): острую или I фазу (первые 10 минут с пиком действия через 5 минут после введения формалина) и воспалительную или II фазу (с 10-й по 60-ю минуту с максимальной реакцией на 30-й минуте) ноцицептивного ответа. Введение растворителя не вызывало статистически значимых изменений порогов болевой чувствительности в контрольной группе животных и количество типичных поведенческих ответов составляло (150,2 ± 8,7) и (390,2 ± 12,5) «флинчей» в I и II фазах соответственно.

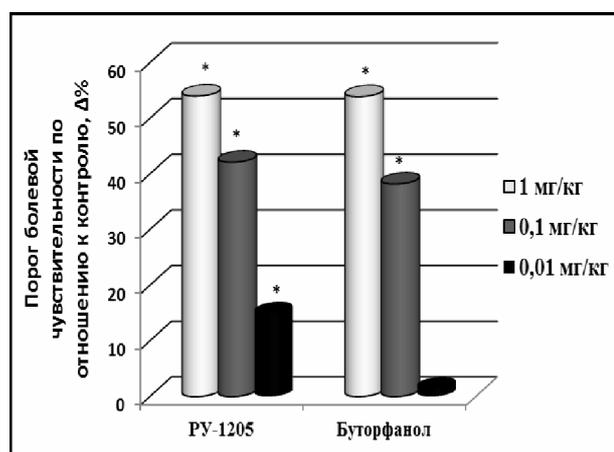
В первой фазе формалинового теста соединение РУ-1205 при внутрибрюшинном введении в дозах 0,01; 0,1 и 1 мг/кг уменьшало число вздрагиваний конечности на 28, 40 и 57 % соответственно. Во второй фазе — на 16, 43 и 54 % соответственно. В данном тесте анальгетическая активность исследуемого соединения была равна препарату сравнения — буторфанолу (рис.).

По уровню терапевтического индекса (ТИ = ЛД₅₀/ЭД₅₀) изучаемое соединение превосходило эталонный препарат во II фазе ноцицептивного ответа в 1,8 раза и его показатель составил 711,2 для препарата и 400 для буторфанолола.

На модели механической гипералгезии отмечалось статистически значимое уменьшение порога ноцицептивной реакции на 27,4 % по сравнению с интактными животными, что составляло (740,6 ± 43,2) гр. В группе интактного контроля данный показатель соответствовал (885,6 ± 34,3) гр.



А



Б

*Статистически значимо по отношению к интактному контролю ($p \leq 0,05$).

Рис. Влияние соединения РУ-1205 и буторфанолола на болевой порог крыс в тесте формалиновой боли (при в/бр введении):

А — влияние соединений в острой фазе; Б — влияние соединений в воспалительной фазе

Тестируемое соединение РУ-1205, равно как и буторфанол, дозозависимо увеличивало порог болевой чувствительности в ответ на действие нарастающего механического стимула, точно приложенного к задней лапке крысы в условиях формалиновой гипералгезии. Исследуемое вещество в диапазоне доз 0,01—1,0 мг/кг вызывало статистически значимое увеличение порога отдергивания лапки на 20,6; 58,3 и 93,2 % соответственно ($p < 0,05$) и было сопоставимо с препаратом сравнения (табл.).

Влияние вещества РУ-1205 и буторфанола при в/бр введении на величину болевого порога при механическом давлении в тесте Рандалл-Селитто ($M \pm m$)

Вещество/группа	Доза, мг/кг	Болевой порог, г
Контроль	—	740,6 ± 43,2
РУ-1205	0,01	880,0 ± 27,6
	0,1	1161,3 ± 53,6*
	1,0	1313,8 ± 108,6*
Буторфанол	0,01	911,3 ± 35,1
	0,1	1138,3 ± 82,4*
	1,0	1326,7 ± 95,5*

* $p < 0,05$ — данные статистически значимы по отношению к контрольной группе животных.

Анальгетический эффект соединения РУ-1205 блокировался антагонистом опиоидных рецепторов налоксоном, что подтверждает опиоидергический механизм его действия.

Адьювант Фрейнда при введении в вентролатеральную поверхность задней лапы крысы приводил к возникновению воспалительной реакции, сопровождающейся гипералгезией ткани с максимальной выраженностью на 4-е сутки. На фоне этого порог болевой

чувствительности при механическом надавливании статистически значимо уменьшался на 35 % по сравнению с интактным контролем и составил (346,5 ± 13,8) г. Было установлено, что изучаемое соединение в дозе 10 мг/кг статистически значимо увеличивало порог «отдергивания лапки» на 45 % и было сопоставимо по активности буторфанолу.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Исследуемое соединение РУ-1205 проявляет дозозависимое анальгетическое действие на всех экспериментальных моделях периферической воспалительной боли, сопоставимое по активности с препаратом сравнения и превосходящее его по терапевтическому индексу почти в 2 раза.

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. Гречко О. Ю., Спасов А. А., Штарёва Д. М. и др. // Вестник ВолгГМУ. — 2014. — Т. 49, № 1. — С. 61—63.
3. Пат. РФ № 2 413 512 С1 от 29.07.2009 «Средство, обладающее каппа-опиоидной агонистической активностью» Анисимова В. А. и др. Опубл. 11.03.2011; Бюл. изобретений № 7.
4. Jiang Y. L., He X. F., Shen Y. F., et al. // Exp Ther Med. — 2015. — Jun. — Vol. 9 (6). — P. 2344—2348.

Контактная информация

Елисеева Наталья Владимировна — к. м. н., ассистент кафедры фармакологии, Волгоградский государственный медицинский университет, e-mail: nvkirillova@rambler.ru