

**ОЦЕНКА ТОЛЕРАНТНОСТИ К АНАЛЬГЕТИЧЕСКОМУ
ДЕЙСТВИЮ ПРЕПАРАТОВ МОРФИНА, БУТОРФАНОЛА И АГОНИСТА
КАППА-ОПИОИДНЫХ РЕЦЕПТОРОВ СОЕДИНЕНИЯ РУ-1205**

О.Ю. Гречко, Р.А. Литвинов, Д.М. Штарёва, А.И.Ращенко, В.А. Анисимова

Волгоградский государственный медицинский университет, г. Волгоград

**EVALUATION OF THE TOLERANCE TO THE ANALGESIC ACTION OF MORPHINE
DRUGS, BUTORPHANOL AND KAPPA-OPIOID RECEPTORS OF RU-1205 AGONISTS**

O.Yu. Grechko, R.A. Litvinov, D.M. Shtariova, A.I. Raschenko, V.A. Anisimova

Volgograd State Medical University, Volgograd

Цель работы: оценка анальгетической толерантности опиоидных агонистов морфина, буторфанола и нового производного бензимидазола с каппа-опиоидной активностью – соединения РУ-1205.

Материалы и методы исследования: исследования выполнены с применением препаратов морфина (ОАО «Московская фармацевтическая фабрика», Россия), буторфанола (ОАО «Московская фармацевтическая фабрика», Россия) и соединения РУ-1205 (синтезировано В.А. Анисимовой в НИИ ФОХ ЮФО, Ростов-на-Дону, Россия). Работа выполнена на 64 белых нелинейных мышцах-самцах массой 20-25 г. Животные содержались в условиях стандартного вивария при естественном световом режиме и питании *ad libitum* (ГОСТ Р 50258-92). Манипуляции над животными проводились с соблюдением правовых и этических норм после экспертизы регионального этического комитета (17.12. 2011 г, протокол № 149-2012). Формирование анальгетической толерантности проводилось путем субхронического введения исследуемых веществ грызунам в течение 2х недель 2 раза в день (28 инъекций). Анальгетический эффект регистрировался в тесте «горячая пластина». Фиксировался латентный период ноцицептивной реакции (ЛП) (время от посадки животного в установку «горячей пластины» до облизывания задних лап, максимальное время 30 секунд). Режим дозирования веществ: соединение РУ-1205 – 1 и 10 мг/кг подкожно и 5 и 50 мг/кг внутрь; буторфанол – 1 мг/кг и 10 мг/кг подкожно; морфин – 5 и 50 мг/кг внутрь. Критерием развития толерантности считалось статистически значимое снижение ЛП в группе, хронически получавшей вещество, относительно результатов однократного введения. Данные обрабатывались статистически при помощи пакета программ «GraphPad Prism 5.0» с использованием критерия Манна-Уитни.

Результаты: в группе контроля, получавшей

Purpose of the work: the estimation of analgesic tolerance of opioid agonists of morphine, butorphanol and a new derivative of benzimidazole with kappa-opioid activity – RU-1205 compound.

Materials and methods of the study: the studies were carried out by using morphine drugs (OAO Moscow Pharmaceutical Factory, Russia), butorphanol (OAO Moscow Pharmaceutical Factory, Russia), and RU-1205 compound (synthesized by V.A. Anisimova at the Scientific and Research Institute of Physical and Organic Chemistry of Southern Federal University, Rostov on Don, Russia). The work was carried out using 64 white outbred male mice weighed 20-25 g. The animals were kept in the conditions of a standard vivarium at the natural illumination and nutrition *ad libitum* (GOST R 50258-92). We carried out manipulations with the animals in accordance with legal and ethical norms after the expert evaluation of the regional ethical committee (17.12.2011, protocol no. 149-2012). The formation of analgesic tolerance was carried out by means of subchronical injection of the substances under study to the rodents during 2 weeks two times a day (28 injections). Analgesic effect was registered in the hotplate analgesic assay. We fixed a latent period of nociceptive reaction (LP) (time from the placement of an animal into the hotplate up to the licking of its hind feet, maximum time registered – 30 seconds). Substance dosage regime: RU-1205 compound – 1 and 10 mg/kg percutaneously, and 5 and 50 mg/kg per os. Statistically significant reduction of LP in the group which chronically received the substance in terms of the results of one-time injection was the criterion of the tolerance improvement. The data were processed statistically with the use of GraphPad Prism 5.0 program package using a Mann-Whitney test.

Results: in a control group which received the solvent percutaneously LP amounted to 10.1±0.9 seconds. RU-1205 substance at the doses 1 and 10 mg/kg with one-time percutaneous injection statistically significantly rose this rate in comparison with the control

подкожно растворитель, ЛП составил $10,1 \pm 0,9$ секунд. Вещество РУ-1205 в дозах 1 и 10 мг/кг при однократном подкожном введении статистически значимо повышало данный показатель относительно контроля в 2,2 и 2,3 раза соответственно, тогда как буторфанол в указанных дозах увеличивал ЛП в среднем в 1,8 раз. Вещество РУ-1205 при 14-дневном введении (1 и 10 мг/кг, подкожно) не приводило к снижению времени развития ноцицептивной реакции относительно однократного значения показателя. В то же время обезболивающая активность буторфанола после 14-дневного введения отчетливо снизилась на 58% и 61% в дозах 1 и 10 мг/кг соответственно (Манна-Уитни, $p < 0,05$). При внутрижелудочном введении растворителя в контрольной группе животных ЛП составил $10,5 \pm 1,3$ секунд. Соединение РУ-1205 в дозах 5 и 50 мг/кг при однократном введении внутрь вызывало статистически значимое увеличение порога ноцицептивной реакции относительно контроля в 2,2 и 1,7 раза соответственно, а при 14-дневном – в 2 и 1,6 раза. Морфин при однократном введении внутрь вызывал статистически значимое увеличение показателя ЛП относительно контроля в 1,9 и 2,0 раза для доз 5 и 50 мг/кг, при этом к 14 дню эксперимента обезболивающая активность препарата отчетливо снижалась на 59% и 96% в дозах 5 и 50 мг/кг соответственно.

Выводы: соединение РУ-1205 при подкожном и пероральном 2-х недельном введении не приводило к развитию толерантности к анальгетическому эффекту. Морфин при 14-дневном введении внутрь вызывал снижение чувствительности к обезболивающему эффекту на 59% и 96% для доз 5 и 50 мг/кг; буторфанол при 2х недельном введении подкожно снижал антиноцицептивное действие на 58% и 61% в дозах 1 и 10 мг/кг соответственно.

in 2.2 and 2.3 times respectively, while butorphanol in the pointed out doses rose LP in 1.8 times at average. RU-1205 substance did not lead to the reduction of nociceptive reaction time with the 14 day injection (1 and 10 mg/kg percutaneously) concerning one-time value of the rate. At the same time the analgesic activity of butorphanol after 14 day injection reduced significantly by 58% and 61% at doses 1 and 10 mg/kg respectively (Mann-Whitney, $p < 0.05$). After the abdominal injection of the solvent, LP in the control group amounted to 10.5 ± 1.3 seconds. RU-1205 compound at one-time injection at doses 5 and 50 mg/kg provoked statistically significant 2.2 and 1.7 times increase of nociceptive reaction threshold considering the control, and 2 and 1.6 times at 14-days injection. Morphine provoked statistically significant 1.9 and 2.0 times rise of the LP rate concerning the control at one-time administration per os for doses 5 and 50 mg/kg. At that, analgesic activity of the drug significantly reduced by 59% and 96% at doses 5 and 50 mg/kg respectively.

Conclusions: RU-1205 compound did not lead to the tolerance improvement to the analgesic effect at percutaneous and peroral 2-weeks administration. After 14-day peroral administration morphine provoked the reduction of sensitivity to analgesic effect by 59% and 96% for doses 5 and 50 mg/kg; butorphanol with 2-week percutaneous injection reduced anti-nociceptive action by 58% and 61% at doses 1 and 10 mg/kg respectively.