

УДК 615.243.4: 616.33: 547.785.51



ИЗУЧЕНИЕ АНТИСЕКРЕТОРНОЙ АКТИВНОСТИ ДИНИТРАТА 2-ФЕНИЛ-9-ДИЭТИЛАМИНОЭТИЛИМИДАЗО[1,2-А] БЕНЗИМИДАЗОЛА МЕТОДОМ НЕПРЕРЫВНОЙ ПЕРФУЗИИ ЖЕЛУДКА КРЫС

М.В. Черников, М.А. Оганова, А.С. Герасименко, Е.А. Артемьев

Пятигорский медико-фармацевтический институт – филиал федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 357532, Россия, Ставропольский край, г. Пятигорск, Калинина, 11

E-mail: pharmax@list.ru

Получено 26.06.2019

Рецензия (1) 22.07.2019

Рецензия (2) 05.08.2019

Принята к печати 15.08.2019

Эффективная фармакотерапия кислотозависимых заболеваний ЖКТ на сегодняшний день остается актуальной проблемой современной гастроэнтерологии. В связи с этим, продолжается поиск новых лекарственных препаратов, обладающих выраженной антисекреторной активностью, с целью безопасного и эффективного контроля кислотопродукции.

Цель данного исследования – экспериментальное изучение антисекреторной активности субстанции и готовой лекарственной формы (ГЛФ) динитрата 2-фенил-9-диэтиламиноэтилимидазо[1,2-а]бензимидазола.

Материалы и методы. Исследование антисекреторной активности выполняли методом непрерывной перфузии желудка крыс. Изучаемая субстанция вводилась в дозах 3, 10 и 30 мг/кг, а ГЛФ в дозах 13 и 26 мг/кг. В качестве объекта сравнения при исследовании антисекреторной активности исследуемого вещества была использована субстанция ранитидина (Sigma Aldrich, США), а в качестве препарата сравнения при изучении ГЛФ – Ранитидин (Хемофарм А.Д., Сербия). С целью определения стимулированной секреции непосредственно перед началом сбора образцов перфузата подкожно вводился гистамин в дозе 5 мг/кг. Содержание соляной кислоты в перфузате определялось титрованием 0,01M раствором натрия гидроксида. Величину кислотности определяли в пересчете на дебит-час соляной кислоты.

Результаты. Полученные экспериментальные данные показали, что изучаемая субстанция в дозе 30 мг/кг снижала базальную секрецию соляной кислоты на 54%, что достоверно превышало антисекреторное действие ранитидина в 1,8 раз. ГЛФ в дозе 26 мг/кг, достоверно относительно контроля и группы, получавшей ранитидин, снижала базальную секрецию желудочного сока на 33%. Субстанция в дозе 30 мг/кг достоверно подавляла стимулированную секрецию соляной кислоты на 80%, в то время как ранитидин на 56%. ГЛФ в дозе 26 мг/кг снижала стимулированную гистамином секрецию на 66%, а ранитидин на 52%, что статистически достоверно.

Заключение. Изучаемые субстанция и ГЛФ более эффективно подавляют базальную и превосходят антисекреторную активность H_2 -гистаминоблокатора ранитидина в условиях стимулированной гистамином секреции.

Ключевые слова: 2-фенил-9-диэтиламиноэтилимидазо[1,2-а]бензимидазол, антисекреторное действие, базальная секреция, стимулированная секреция, доклинические исследования

Для цитирования: М.В. Черников, М.А. Оганова, А.С. Герасименко, Е.А. Артемьев. Изучение антисекреторной активности динитрата 2-фенил-9-диэтиламиноэтилимидазо[1,2-а]бензимидазола методом непрерывной перфузии желудка крыс. *Фармация и фармакология*. 2019;7(4):231-240. DOI: 10.19163/2307-9266-2019-7-4-231-240

© М.В. Черников, М.А. Оганова, А.С. Герасименко, Е.А. Артемьев, 2019

For citation: M.V. Chernikov, M.A. Oganova, A.S. Gerasimenko, E.A. Artemyev. Study of antisecretory activity of dinitrate 2-phenyl-9-diethylaminoethylimidazo[1,2-a]benzimidazole by method of continuous perfusion of rats' stomachs. *Pharmacy & Pharmacology*. 2019;7(4): 231-240. DOI: 10.19163/2307-9266-2019-7-4-231-240

STUDY OF ANTISECRETORY ACTIVITY OF DINITRATE 2-PHENYL-9-DIETHYLAMINOETHYLIMIDAZO[1,2-A]BENZIMIDAZOLE BY METHOD OF CONTINUOUS PERFUSION OF RATS' STOMACHS

M.V. Chernikov, M.A. Oganova, A.S. Gerasimenko, E.A. Artemyev

Pyatigorsk Medical and Pharmaceutical Institute – branch of Volgograd State Medical University
11, Kalinin ave., Pyatigorsk, Russia, 357532

E-mail: pharmax@list.ru

Received 26 June 2019

Review (1) 22 July 2019

Review (2) 5 August 2019

Accepted: 15 August 2019

Nowadays, effective pharmacotherapy of acid-dependent gastrointestinal diseases remains an urgent problem of modern gastroenterology. In this regard, the search for new drugs with a pronounced antisecretory activity still continues; their aim is to keep the control over the acid production safe and effective.

The aim of this study was an experimental study of the antisecretory activity of the substance and the finished dosage form (FDF) of dinitrate 2-phenyl-9-diethylaminoethylimidazo[1,2-a]benzimidazole.

Materials and Methods. The study of antisecretory activity was performed by method of a continuous perfusion of rats' stomachs. The studied substance was administered at the doses of 3, 10 and 30 mg/kg, and the FDF – at the doses of 13 and 26 mg/kg. The substance of Ranitidine (Sigma Aldrich, USA) was used as a reference object in the study of the antisecretory activity of the substance under study, and Ranitidine (Hemofarm A.D., Serbia) was used as a reference drug in the study of the FDF. In order to determine the stimulated secretion immediately before collecting the samples of the perfusate, histamine was administered subcutaneously at the dose of 5 mg/kg. The content of hydrochloric acid in the perfusate was determined by titration of a 0.01 M sodium hydroxide solution. The acidity value was determined in terms of the debit-hour of hydrochloric acid.

Results and discussion. The obtained experimental data showed that the studied substance at the dose of 30 mg/kg decreased the basal hydrochloric acid secretion by 54%, which significantly exceeded the antisecretory effect of Ranitidine by 1.8 times. The FDF at the dose of 26 mg/kg, statistically reliable relative to the control and the group treated with Ranitidine, decreased the basal secretion of gastric juice by 33%. The substance at the dose of 30 mg/kg reliably suppressed the stimulated secretion of hydrochloric acid by 80%, while Ranitidine did it by 56%. The FDF at the dose of 26 mg/kg decreased the histamine-stimulated secretion by 66%, and Ranitidine did it by 52%, which was statistically reliable.

Conclusions. The studied substance and its dosage form are more effective in suppressing basal activities and exceed the antisecretory activity of H₂-histamine antagonists of Ranitidine under the conditions of the secretion stimulated by histamine.

Keywords: dinitrate 2-phenyl-9-diethylaminoethylimidazo[1,2-a]benzimidazole, antisecretory effect, basal secretion, stimulated secretion, preclinical studies

ВВЕДЕНИЕ

На сегодняшний день актуальной проблемой современной клинической гастроэнтерологии представляется лечение кислотозависимых заболеваний, таких как гастро-эзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ), язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, функциональная диспепсия [1–4]. В терапии кислотозависимых заболеваний основным патогенетическим принципом является подавление секреции соляной кислоты париетальными клетками слизистой оболочки желудка, что позволяет устранить или ослабить основные клинические проявления вышеуказанных заболеваний [5, 6].

Угнетение секреции HCl также в значительной степени устраняет проявления гастроинтестинальных осложнений при приеме нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), антиагрегантов и антикоагулянтов, а при инфицировании *Helicobacter pylori* – повышать эффективность эрадикационной

терапии путем повышения антихеликобактерной активности антибактериальных препаратов [7, 8].

В качестве антисекреторных средств используются блокаторы водородно-калиевой АТФ-азы (ингибиторы протонной помпы), антагонисты гистаминовых H₂-рецепторов, селективные М-холиноблокаторы, антациды, а также отчасти блокаторы гастриновых и холецистокининовых ССК-2-рецепторов [2, 4, 5, 9].

Безусловно, положительные эффекты препаратов, перечисленных групп, неоспоримы и все они широко применяются в терапии кислотозависимых заболеваний, однако им свойственны определенные недостатки и побочные эффекты.

Антагонисты H₂-гистаминовых рецепторов до введения в клиническую практику ингибиторов протонной помпы являлись «золотым стандартом» антисекреторной терапии [9]. Однако, наряду с резистентностью к их применению примерно у 1/5 больных с кислотозависимыми заболеваниями, от-

мечаются быстрое развитие толерантности у прежде восприимчивых больных, синдром отмены. Помимо этого, побочные эффекты, характерные для этой группы препаратов, такие как снижение либидо, брадикардия, гепатотоксичность и другие, в значительной степени ограничивают прием и назначение этих средств [10–14].

Доказано, что долгосрочное лечение ингибиторами протонной помпы, может вызывать ряд нежелательных эффектов, таких как: дефицит магния, гипергастринемия и риск развития опухолей, дефицит витамина B₁₂, острый интерстициальный нефрит, остеопороз и повышенный риск возникновения переломов, синдром избыточного бактериального роста в кишечнике, риск сердечно-сосудистых катастроф [15].

M-холиноблокаторы, в том числе селективные, такие как пирензепин обладают всем спектром побочных эффектов, характерных для «классических» неселективных средств, хотя и менее выраженных, таких как сухость слизистых оболочек, тахикардия, нарушение аккомодации и светобоязнь, атония кишечника и мочевого пузыря, головокружение, головная боль [11, 16–18].

Антицидные средства в современных условиях можно рассматривать только как дополнительные средства вспомогательной терапии кислотозависимых заболеваний [11].

В связи с этим остается актуальным поиск новых средств лечения кислотозависимых заболеваний, более безопасных, эффективных в отношении подавления кислотности и в тоже время доступных для потребителя.

На сегодняшний день на фармацевтическом рынке представлен широкий спектр препаратов на основе производных бензимидазола, таких как противоязвенные средства, ингибиторы водородно-калиевой АТФазы – омепразол, лансопризол; антигистаминные средства – астемизол; антигипертензивные средства – телмисартан, кандесартан; противовирусные средства – энвиредин, марибавир; антипаразитарные средства – альбендазол, оксфендазол и многие другие [19–22]. Это свидетельствует о значительной медицинской ценности данной группы химических веществ и обеспечивает высокий интерес к ним.

ЦЕЛЬЮ данного исследования являлось экспериментальное изучение антисекреторной активности субстанции и готовой лекарственной формы динитрата 2-фенил-9-диэтиламиноэтилимидазо[1,2-а] бензимидазола методом непрерывной перфузии желудка крыс.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Животные

Исследования антисекреторной активности выполнены на аутбредных крысах линии Wistar обоего пола (возраст 10–12 недель) весом 180,0–250,0 г. Раз-

брос по исходной массе животных в группе не превышал 10% [23]. Животные получены из ФГУП «Питомник лабораторных животных «Рапполово».

Условия содержания животных соответствовали требованиям постановления Главного государственного санитарного врача РФ от 29.08.2014 №51 «Об утверждении СП 2.2.1.3218-14 «Санитарно-эпидемиологические требования к устройству, оборудованию и содержанию экспериментально-биологических клиник (вивариев)».

Во время эксперимента животные содержались в контролируемых условиях: температура окружающего воздуха 20–26°C и 30–70% относительной влажности. Для размещения животных применяли макролоновые клетки, Т-3 (для крыс) оборудованные стальными решетчатыми крышками. В качестве подстилочного материала использовали древесные опилки. Животные находились на стандартном пищевом рационе со свободным доступом к корму (Полнораціонный комбикорм рецепт ПК-120 для содержания лабораторных животных, ГОСТ Р 50258-92, производитель ООО «Лабораторкорм») и воде. Подстил, клетки и аксессуары, поилки для питья, менялись еженедельно.

Манипуляции с экспериментальными животными выполнялись в соответствии с общепринятыми этическими нормами, принятыми Европейской Конвенцией по защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и иных научных целей (1986) и с учетом Международных рекомендаций Европейской конвенции по защите позвоночных животных, используемых при экспериментальных исследованиях (1997) [24, 25].

Исследуемые вещества

Исследуемая фармацевтическая субстанция динитрата 2-фенил-9-диэтиламиноэтилимидазо[1,2-а] бензимидазола представляет собой мелкокристаллический порошок белого или светло-серого цвета. Умеренно растворим в воде. Для исследований в качестве растворителя навески субстанции при внутрижелудочном введении использовали воду очищенную.

Готовая лекарственная форма динитрата 2-фенил-9-диэтиламиноэтилимидазо[1,2-а] бензимидазола (ГЛФ) была представлена в виде таблеток, покрытых пленочной оболочкой, 60 мг, светло-зеленого цвета без запаха, двояковыпуклые.

Для исследований брали навеску предварительно растертой в порошок готовой лекарственной формы или препаратов сравнения и растворяли в воде очищенной. Полученную суспензию вводили внутрижелудочно с помощью атравматичного зонда. Максимальный объем для внутрижелудочного введения крысам не превышал 3,0 мл для животных массой до 200 г, 5,0 мл для животных от 200 до 240 г и 6,0 мл для животных массой более 240 г.

Препараты сравнения

В качестве препарата сравнения в экспериментах по изучению базальной и стимулированной секреции фармацевтической субстанции была выбрана субстанция ранитидина (SigmaAldrich, США). При исследовании антисекреторного действия готовой лекарственной формы использовали Ранитидин (Хемофарм А.Д., Сербия, серия М703084).

Дизайн исследования

В первой серии экспериментов проводилась оценка влияния изучаемой субстанции в дозах 3 мг/кг, 10 мг/кг и 30 мг/кг на базальную и стимулированную гистамином секрецию соляной кислоты. В качестве объектов сравнения были использованы субстанция ранитидина 3 мг/кг, 10 мг/кг и 30 мг/кг (Sigma Aldrich, США). Полученные данные были использованы для расчета значения ED_{50} для субстанции динитрата 2-фенил-9-диэтиламиноэтилимидазо [1,2-а] бензимидазола. Далее при исследовании антисекреторной активности были использованы дозы ГЛФ, равные значениям ED_{50} , а расчет доз препарата сравнения производился относительно терапевтической дозы для человека с учетом коэффициента межвидового переноса и составил 28 мг/кг. Контрольная группа животных получала растворитель (воду очищенную) в эквивалентном вводимым препаратам количестве.

Перед началом эксперимента животные подвергались 24-часовой пищевой депривации со свободным доступом к воде. После наркотизации хлоралгидратом (350 мг/кг) выполнялась срединная лапаротомия. Желудок выводился в операционную рану. Через разрез в проксимальной части двенадцатиперстной кишки вводилась канюля до уровня пилорического сфинктера и фиксировалась лигатурой. Вторая канюля вводилась в просвет желудка через разрез в кардиальной части и фиксировалась к нижнему пищевому сфинктеру. Желудок перфузировался через пищеводную канюлю 0,1 М фосфатным буферным раствором (рН 7,4, температура 37°C, на 100 мл буфера 77,4 мл 1М динатрия гидрофосфата и 22,6 мл 1М натрия дигидрофосфата) с помощью перистальтического насоса с постоянной скоростью 0,5 мл/мин. Образцы перфузата собирали из пилорической канюли.

С целью исследования базальной секреции собиралось 3 образца перфузата с 20-минутным интервалом в течение 1 часа. Исследуемая субстанция вводилась через зонд внутрижелудочно за 1 час до начала сбора образцов. ГЛФ вводилась через зонд внутрижелудочно за 2 часа до начала сбора образцов.

Содержание кислоты в перфузате определялось титрованием 0,01М раствором натрия гидроксида. Величину кислотности определяли в пересчете на дебит-час хлористоводородной кислоты.

С целью определения стимулированной секреции непосредственно перед началом сбора образцов перфузата подкожно вводился гистамина дигидрохлорид в дозе 5 мг/кг. Подкожное введение осуществлялось стерильными шприцами. Исследуемая субстанция вводилась за 1 час до сбора образцов перфузата внутрижелудочно через зонд.

Содержание кислоты в перфузате определялось титрованием 0,01М раствором натрия гидроксида. Величину кислотности определяли в пересчете на дебит-час хлористоводородной кислоты.

Расчет дебит-часа хлористоводородной кислоты $Dч = V_1 * E_1 * 0,001 + V_2 * E_2 * 0,001 + V_3 * E_3 * 0,001$

где $Dч$ — дебит-час соляной кислоты, ммоль; V — объем порции желудочного содержимого, мл; E — концентрация свободной соляной кислоты той же порции в титрационных единицах; 0,001 — количество хлористоводородной кислоты в 1 мл желудочного содержимого при концентрации ее, равной 1 ммоль/л.

Определяемые показатели

Для оценки антисекреторного действия определяли содержание соляной кислоты желудочного сока в условиях базальной и стимулированной гистамином секреции (общая кислотность), расчет дебит-часа хлористоводородной кислоты. По результатам исследования рассчитаны величины ED_{50} для изучаемой субстанции, готовой лекарственной формы и ранитидина.

Статистическая обработка

Полученные экспериментальные данные анализировались с использованием метода вариационной статистики. В итоговых таблицах представлены средние значения по группе (M) и стандартная ошибка среднего значения (m). Межгрупповые различия анализировались с помощью непараметрического критерия — U -критерий Манна-Уитни. Различия определялись при 0,05 уровне значимости. Для статистической обработки результатов использовали пакет программ «StatPlus 2009».

Результаты

Анализ экспериментальных данных показал, что исследуемая субстанция в дозе 10 мг/кг и 30 мг/кг достоверно относительно контроля снижала базальную секрецию соляной кислоты на 35% и 54% соответственно. Введение субстанции в дозе 3 мг/кг достоверно не влияло на базальную секрецию соляной кислоты. Ранитидин, в аналогичных исследуемой субстанции дозах, также способствовал достоверному относительно контроля подавлению секреции на 22% и 29% соответственно. При этом субстанция исследуемого вещества в дозе 30 мг/кг достоверно более эффективно снижала базальную секрецию относительно ранитидина (табл. 1).

Таблица 1 – Влияние фармацевтической субстанции динитрата 2-фенил-9-диэтиламиноэтилимидазо[1,2-а]бензимидазола на базальную желудочную секрецию

Вещество	Доза	Дебит-час соляной кислоты мг-экв/час	Процент подавления секреции (%)
Контроль Вода очищенная	–	0,27±0,010	–
исследуемая субстанция	3 мг/кг	0,22±0,023	–18
исследуемая субстанция	10 мг/кг	0,18±0,004*	–35
исследуемая субстанция	30 мг/кг	0,13±0,009*#	–54
Ранитидин	3 мг/кг	0,26±0,017	–4
Ранитидин	10 мг/кг	0,21±0,014*	–22
Ранитидин	30 мг/кг	0,19±0,007*	–29

Примечание: * – достоверность относительно контроля $P < 0,05$

– достоверность относительно группы, получавшей ранитидин $P < 0,05$

Данные, отражающие процент снижения базальной секреции относительно контроля позволили рассчитать значения ED_{50} для исследуемой субстанции и

ранитидина (Рис. 1, 2). Расчетные данные составили для исследуемой субстанции – 26 мг/кг, а для ранитидина – 54,0 мг/кг.

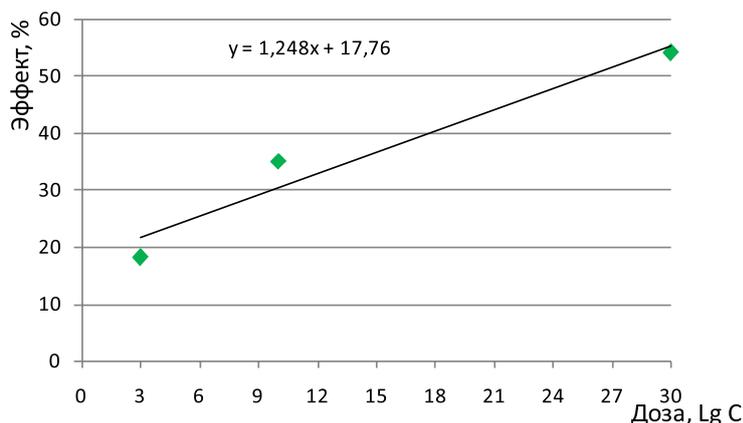


Рисунок 1 – Расчет значения ED_{50} подавления базальной секреции соляной кислоты субстанцией динитрата 2-фенил-9-диэтиламиноэтилимидазо[1,2-а]бензимидазола.

Готовая лекарственная форма в дозе 26 мг/кг способствовала снижению базального уровня секреции достоверно относительно контроля на 33%. Получен-

ные результаты достоверны относительно контроля и значений группы, получавшей ранитидин в дозе 28 мг/кг (табл. 2).

Таблица 2 – Влияние готовой лекарственной формы динитрата 2-фенил-9-диэтиламиноэтилимидазо[1,2-а]бензимидазола на базальную желудочную секрецию

Вещество	Доза	Дебит-час соляной кислоты мг-экв/час	Процент подавления секреции (%)
Контроль Вода очищенная	–	0,259±0,005	–
ГЛФ	26 мг/кг	0,172±0,004*#	–33
Ранитидин	28 мг/кг	0,207±0,007*	–20

Примечание: * – достоверность относительно контроля $P < 0,05$

– достоверность относительно группы, получавшей ранитидин $P < 0,05$

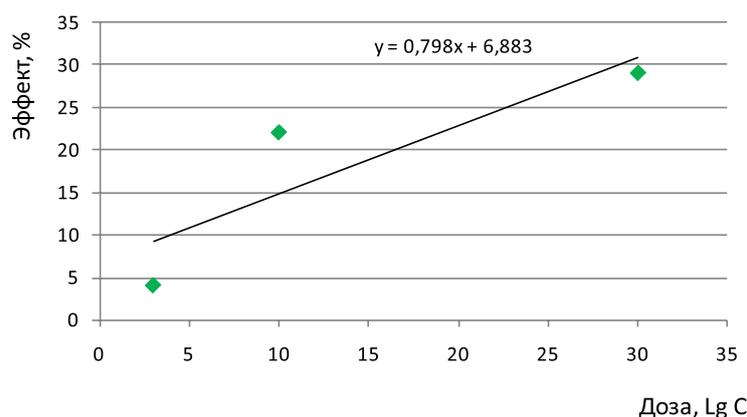


Рисунок 2 – Расчет значения ED50 подавления базальной секреции соляной кислоты субстанцией ранитидина.

По результатам исследования стимулированной гистамином секреции установлено, что введение гистамина увеличивало выработку соляной кислоты в 1,8 раз относительно базального уровня. Исследуемая субстанция достоверно подавляла секрецию соляной кислоты во всех изучаемых дозах, при этом, в дозе 30 мг/кг секреция снижалась на 80%, в то время как ранитидин ингибирова

л секретацию на 56%, что статистически достоверно. Изучаемая субстанция и ранитидин в дозе 10 мг/кг также способствовали достоверному относительно контроля подавлению кислотопродукции, однако достоверных межгрупповых различий не наблюдалось. Введение дозы 3 мг/кг не оказывало ожидаемого фармакологического эффекта как в опытной группе, так и в группе сравнения (табл. 3).

Таблица 3 – Влияние фармацевтической субстанции динитрата 2-фенил-9-диэтиламиноэтилимидазо[1,2-а]бензимидазола на стимулированную гистамином желудочную секрецию

Вещество	Доза	Дебит-час соляной кислоты мг-экв/час	Процент подавления секреции (%)
Контроль	-	0,51±0,022	-
исследуемая субстанция	3 мг/кг	0,40±0,015*	-22
исследуемая субстанция	10 мг/кг	0,23±0,011*	-56
исследуемая субстанция	30 мг/кг	0,10±0,008*#	-80
Ранитидин	3 мг/кг	0,46±0,032	-10
Ранитидин	10 мг/кг	0,29±0,013*	-43
Ранитидин	30 мг/кг	0,22±0,013*	-56

Примечание: * – достоверность относительно контроля $P < 0,05$

– достоверность относительно группы, получавшей ранитидин $P < 0,05$

Значение ED₅₀ рассчитывалось по уравнению тренда и для исследуемой субстанции составило 13,0

мг/кг (Рис. 3), а для ранитидина составило 23,6 мг/кг (Рис. 4).

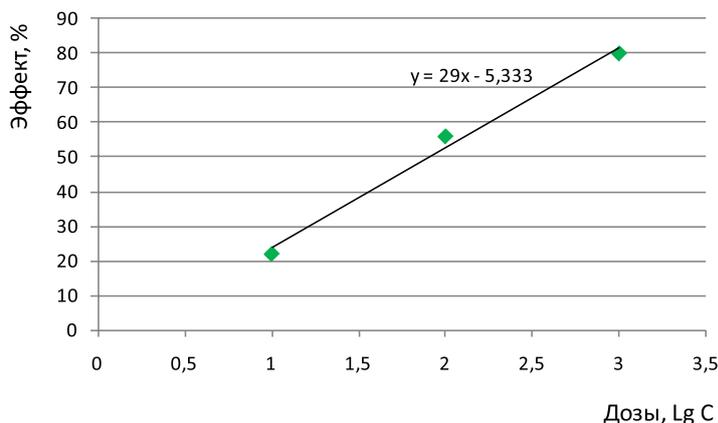


Рисунок 3 – Расчет значения ED50 для субстанции динитрата 2-фенил-9-диэтиламиноэтилимидазо[1,2-а]бензимидазола в в условиях стимулированной гистамином секреции.

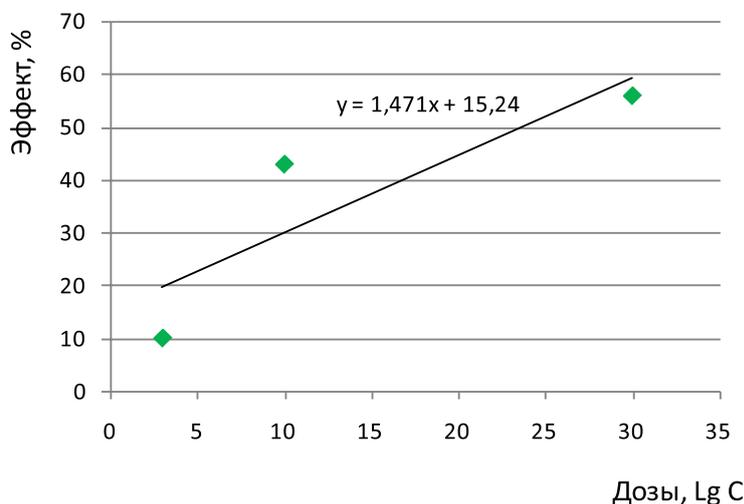


Рисунок 4 – Расчет значения ED50 для субстанции ранитидина в условиях стимулированной гистамином секреции.

По результатам исследования стимулированной гистамином секреции установлено, что ГЛФ динитрата 2-фенил-9-диэтиламиноэтилимидазо[1,2-а]бен-

зимидазола в дозе 26 мг/кг достоверно подавляла секрецию соляной кислоты на 66%, в то время как ранитидин на 52%. (Табл. 4).

Таблица 4 – Влияние готовой лекарственной формы динитрата 2-фенил-9-диэтиламиноэтилимидазо[1,2-а]бензимидазола на стимулированную гистамином желудочную секрецию

Вещество	Доза	Дебит-час соляной кислоты мг-экв/час	Процент подавления секреции (%)
Контроль	–	0,522±0,010	–
ГЛФ	13 мг/кг	0,179±0,008*#	–66
Ранитидин	28 мг/кг	0,250±0,008*	–52

Примечание: * – достоверность относительно контроля P<0,05

– достоверность относительно группы, получавшей ранитидин P<0,05

ОБСУЖДЕНИЕ

Бензимидазол содержит два вида атомов азота (пиррольного и пиридинового типа), выступающих в роли как донора, так и акцептора протона, и существует в двух таутомерных формах. Бензимидазольный бицикл может не только присоединять или отдавать протон, но также легко вступать в различные невалентные взаимодействия (водородные связи, Ван-дер-Ваальсовы взаимодействия, стэкинг-взаимодействия). Эти особенности строения бензимидазольной молекулы обуславливают возможность ее связывания с разнообразными терапевтическими мишенями, обеспечивая широкий спектр биологической активности производных бензимидазола.

Спектр биологической активности производных бензимидазолов включает противовирусную [26], противогрибковую [27], антимикробную [28], противораковую [29], антигельминтную [30], анальгетическую и жаропонижающую [31], антидиабетическую [32], антипротозойную [33], антиоксидантную [34], противоконвульсивную [27], антипсихотическую [35], противоязвенную [36], анестезирующую [37] и другие виды активности.

Значительная медицинская ценность бензимидазолсодержащих препаратов обеспечивает высокий интерес и интенсивное развитие данного направления в фармакологии.

Анализ полученных в ходе эксперимента данных позволил установить, что исследуемая субстанция динитрата 2-фенил-9-диэтиламиноэтилимидазо[1,2-а]бензимидазола способна подавлять базальную и стимулированную гистамином секрецию соляной кислоты на модели непрерывной перфузии желудка.

Результаты согласуются с выявленным в про-

цессе комплексного исследования специфической фармакологической активности H_2 -гистаминоблокирующим действием изучаемого соединения при исследовании данного рецепторного эффекта на изолированных тканях предсердий. Однако, с учетом того, что рецепторный эффект не превосходил показатели ранитидина, полученные *in vivo* результаты, демонстрирующие более выраженное подавление кислотопродукции, могут быть связаны с наличием дополнительных механизмов влияния на секрецию соляной кислоты, что создает предпосылки для дальнейших исследований.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, субстанция динитрата 2-фенил-9-диэтиламиноэтилимидазо[1,2-а]бензимидазола в дозе 30 мг/кг и готовая лекарственная форма в дозах, равных ED_{50} обладает антисекреторной активностью, статистически достоверно превосходящей эффект известного H_2 -гистаминоблокатора ранитидина в среднем в 2 раза, как на уровне базальной, так и стимулированной гистамином секреции. Готовая лекарственная форма в используемых дозах проявила в целом сопоставимый фармакологический эффект по сравнению с данными, полученными при исследовании субстанции, с поправкой на расчетный характер значений ED_{50} . Полученные результаты служат достаточным обоснованием для дальнейшего изучения возможности использования субстанции и готовой лекарственной формы динитрата 2-фенил-9-диэтиламиноэтилимидазо[1,2-а]бензимидазола в качестве эффективного фармакотерапевтического средства при кислотозависимых заболеваниях желудочно-кишечного тракта.

ФИНАНСИРОВАНИЕ

Данное исследование выполнялось в рамках федеральной целевой программы «Развитие фармацевтической и медицинской промышленности Российской Федерации на период до 2020 года и дальнейшую перспективу», Государственный контракт от 14.11.2017 №14.N08.11.1042.

АВТОРСКИЙ ВКЛАД

Все авторы в равной степени внесли свой вклад в исследовательскую работу.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Фундаментальные основы кислотопродукции в желудке / И.В. Маев, Д. Н. Андреев, А.В. Заборовский // Медицинский совет. – 2018. – № 3. – с. 7–14. Doi: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2018-3-7-14>
2. Маев И.В., Самсонов А.А., Андреев Д.Н. Болезни желудка. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015. – 563 с.
3. Руководство по внутренней медицине / под ред. Г.П. Арутюнова, А.И. Мартынова, А.А. Спасского. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015. – 800 с.
4. Schubert M.L. Physiologic, pathophysiologic, and pharmacologic regulation of gastric acidsecretion // *Curr Opin Gastroenterol.* – 2017. – 33(6). – P. 430–438. doi: 10.1097/MOG.0000000000000392.
5. Перспективы лечения больных с кислотозависимыми заболеваниями / Кучерявый Ю.А., Андреев Д.Н. // Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии. – 2014. – № 2. – С. 15–24.
6. Lassen A.T. Acid-related disorders and use of antisecretory medication // *Dan Med Bull.* – 2007. – Т. 54, №1. – P. 18–30.
7. Дозозависимая антисекреторная активность эзомепразола: результаты длительного мониторинга

- внутрижелудочного pH / С.А. Курилович, Е.А. Чекалина, А.В. Белковец, Л.В. Щербакова // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2016. – №3. – с. 33–40.
8. НПВП-индуцированная гастропатия: от понимания механизмов развития к разработке стратегии профилактики и лечения / Г.А. Карасёва // Медицинские новости. – 2012. – № 8. – С. 21–26.
 9. Morgan D.R., Crowe S.E. Helicobacter pylori infection. In.: Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease: Pathophysiology, Diagnosis, Management / edited by Mark Feldman, Lawrence S Friedman, Laurence J Brandt. – 10th ed. 2015: 856–884.
 10. H2-блокаторы гистаминовых рецепторов в терапевтической практике / Ж.Л. Сухих // Рецепт. – 2006. – № 1 (45). – С. 61–63.
 11. Эволюция лечения кислотозависимой патологии / С.М. Ткач, А.Э. Дорофеев // Гастроэнтерология. – 2015. – №4 (58). – с. 94–100.
 12. Fandriks L. Can famotidine and omeprazole be combined on a once-daily basis? / Fandriks L., Lonroth H., Pettersson A., Vakil N // Scand. J. Gastroenterol. – 2007. – 42. – 689–694.
 13. Huang J.Q. Pharmacological and pharmacodynamic essentials of H2-receptor antagonists and proton pump inhibitors for the practising physician / Huang J.Q., Hunt R.H. // Best Pract. Res. Clin. Gastroenterol. – 2001. – 15. – 355–370.
 14. Scarpignato C. The role of H2-receptor antagonists in the era of proton pump inhibitors / Scarpignato C., Galmiche J.P. Edited by Lundell L // Guidelines for Management of Symptomatic Gastro-oesophageal Reflux Disease. – Science Press, 1998. – P. 55–66.
 15. Современные взгляды на безопасность длительной терапии ингибиторами протонной помпы. Обзор литературы / В.А. Ахмедова, В.А. Ноздряков // РМЖ. – 2017. – №10. – с. 765–768.
 16. Modlin I.M Edkins and a century of acid suppression / Modlin I., Sachs G., Wright N., Kidd M. // Digestion. – 2005. – № 72. – С. 129–145.
 17. Salahuddin A. Benzimidazoles: A biologically active compounds / A. Salahuddin, M. Shaharyar, A. Mazumder // Arabian J. Chem. – 2017. – V. 10, Suppl. 1. – P. S157–S173. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.arabjc.2012.07.017>
 18. Gaba M. Development of drugs based on imidazole and benzimidazole bioactive heterocycles: recent advances and future directions / M. Gaba, C. Mohan // Med. Chem. Res. – 2016. – № 25. – P. 173–210. Doi: <https://doi.org/10.1007/s00044-015-1495-5>.
 19. Yadav G., Ganguly S. Structure activity relationship (SAR) study of benzimidazole scaffold for different biological activities: A mini-review / G. Yadav, S. Ganguly // Eur. J. Med. Chem. – 2015. – № 97. – P. 419–443. Doi: [10.1016/j.ejmech.2014.11.053](https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2014.11.053).
 20. Keri R.S. Comprehensive Review in Current Developments of Benzimidazole-Based Medicinal Chemistry / R.S. Keri, A. Hiremathad, S. Budagumpi, B.M. Nagaraja // Chem. Biol. Drug. Des. – 2014. – V. 5, №2. – P. 1–47. doi: [10.1111/cbdd.12462](https://doi.org/10.1111/cbdd.12462).
 21. Липунова Г.Н. Фторсодержащие бензимидазолы и их [a]- и [b]гетероаннелированные производные: синтез и биологическая активность / Г.Н. Липунова, Э.В. Носова, В.Н. Чарушин // Химия гетероциклических соединений. – 2014. – №6. – С. 831–859.
 22. Bansal Y. The therapeutic journey of benzimidazoles: A review / Y. Bansal, O. Silakari // Bioorganic & Medicinal Chemistry. – 2012. – № 20. – P. 6208–6236. doi: [10.1016/j.bmc.2012.09.013](https://doi.org/10.1016/j.bmc.2012.09.013).
 23. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Часть первая / под ред. А.Н. Миронов, Н.Д. Бунатян, А.Н. Васильев и др. // М.: Гриф и К, 2012. – 944 с.
 24. ГОСТ Р 33044-2014. Принципы надлежащей лабораторной практики. (OECD Guide 1:1998, IDT). – М.: Стандартинформ, 2015. – 11 с.
 25. Приказ Министерства здравоохранения РФ от 1 апреля 2016 г. № 199н «Об утверждении Правил надлежащей лабораторной практики» (Зарегистрировано в Минюсте РФ 15 августа 2016 г. № 43232) // Бюллетень нормативных актов федеральных органов исполнительной власти, № 37, 12.09.16.
 26. Sherifa M. Abu-Bakr, Bassyouni F.A.; Rehim, M.A. Pharmacological evaluation of benzimidazole derivatives with potential antiviral and antitumor activity // Research on Chemical Intermediates. – 2012. – V. 38, №9. – P. 2523–2545.
 27. Keri R.S., Rajappa C.K., Patil S.A.; Nagaraja B.M. Benzimidazole-core as an antimycobacterial agent // Pharmacological Reports. – 2016. – V. 68, №6. – P. 1254–1265. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.pharep.2016.08.002>
 28. Singh N., Pandurangan A., Rana K., Anand P., Ahmad A., Tiwari A.K. Benzimidazole: A short review of their antimicrobial activities // Int. Current Pharm. J. – 2012. – V. 1, №5. – P. 119–127. Doi: <https://doi.org/10.3329/icpj.v1i5.10284>
 29. Shrivastava N., Naim M. J.; Alam Md. J., Nawaz F., Ahmed S., Alam O. Benzimidazole Scaffold as Anticancer Agent: Synthetic Approaches and Structure–Activity Relationship // Archiv der Pharmazie. – 2017. – V. 350, №6. doi: [10.1002/ardp.201700040](https://doi.org/10.1002/ardp.201700040)
 30. Furtado L.F.V., de Paiva Bello A.C.P.; Rabelo É.M.L. Benzimidazole resistance in helminths: From problem to diagnosis // Acta Tropica. – 2016. – V. 162. – P. 95–102. doi: [10.1016/j.actatropica.2016.06.021](https://doi.org/10.1016/j.actatropica.2016.06.021).
 31. Gaba M., Singh S., Mohan C. Benzimidazole: an emerging scaffold for analgesic and anti-inflammatory agents // Eur. J. Med. Chem. – 2014. – V. 76. –P. 494–505. doi: [10.1016/j.ejmech.2014.01.030](https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2014.01.030).
 32. Kim R.M., Chang J., Lins A.R., Brady E., Candelore M.R., Dallas-Yang Q., Ding V. Discovery of potent, orally active benzimidazole glucagon receptor antagonists // Bioorg. Med. Chem. Lett. – 2008. – V. 18. – P. 3701. doi: [10.1016/j.bmcl.2008.05.072](https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2008.05.072).
 33. Gomez H.T., Nunez E.H., Rivera I.L., Alvarez J.G., Rivera R.C. Design, synthesis and in vitro antiprotozoal activity of benzimidazole-piperazine hybrids // Bioorg. Med. Chem. Lett. – 2008. – V. 18. – P. 3147. doi: [10.1016/j.bmcl.2008.05.009](https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2008.05.009).
 34. Ates-Alagoz Z. Antioxidant activities of retinoidal benzimidazole or indole derivatives in In vitro model systems // Current Med. Chem. – 2013. – Vol. 20, N36. – P. 4633–4639.
 35. Jain Z.J., Kankate R.S., Chaudhari B.N., Kakad R.D. Action of benzimidazole-piperazine derivatives on dopamine receptors // Med. Chem. Research. – 2013. – V. 22, N2. – P. 520–530. <https://doi.org/10.1007/s00044-012-0055-5>
 36. Patil A., Ganguly S., Surana S. A systematic review of benzimidazole derivatives as an antiulcer agent // Rasayan J. Chem. – 2008. – V. 1, N3. – P. 447–460.
 37. Галенко-Ярошевский П.А., Галенко-Ярошевский А.П., Анисимова В.А., Чемоданова П.С. Производные бензимидазола: местноанестезирующие свойства, механизмы действия, перспективы использования в офтальмологии. – Краснодар: Просвещение_ЮГ. – 2015. – 781 с.

АВТОРЫ

Черников Максим Валентинович – доктор медицинских наук, доцент, заведующий кафедрой биологии и физиологии ПМФИ – филиала ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России. ORCID 0000-0001-8340-1296. E-mail: pharmax@list.ru

Оганова Марина Альбертовна – кандидат фармацевтических наук, доцент кафедры биологии и физиологии ПМФИ – филиала ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России. E-mail: marina-oganova81@mail.ru

Герасименко Анна Сергеевна – преподаватель кафедры патологии ПМФИ – филиала ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России. E-mail: ger_ann5@ro.ru

Артемьев Евгений Альбертович – аспирант кафедры биологии и физиологии патологии ПМФИ – филиала ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России. E-mail: johni1001@rambler.ru