

**СКРИНІНГ ПОТЕНЦІЙНИХ АНАЛГЕТИКІВ СЕРЕД ПОХІДНИХ  
4-(ГІДРОКСІ)-2-ОКСО-1,2-ДИГІДРОХІНОЛІН-3-КАРБОНОВИХ КИСЛОТ  
НА МОДЕЛІ “ОЦТОВОКИСЛИХ КОРЧІВ”**

*Проведено скринінгові дослідження серед похідних 4-(гідроксі)-2-оксо-1,2-дигідрохінолін-3-карбонових кислот, які спрямовані на пошук нових потенційних аналгетиків, на моделі “оцтовокислих корчів”. За результатами досліджень встановлено, що максимальну аналгетичну активність проявляє речовина під лабораторним шифром ВО-60. Її аналгетична активність у дозі 20 мг/кг дорівнює 75,3 %.*

**КЛЮЧОВІ СЛОВА:** аналгетики, скринінг, аналгетична активність.

**ВСТУП.** На сьогодні можна, безсумнівно, вважати, що біль належить до найпоширеніших скарг пацієнтів і значною мірою формує стан організму хворого в цілому [1, 6]. Відомо, що саме з інтенсивним больовим синдромом звертаються до лікарів майже 65 % пацієнтів [6, 7].

Аналгетичні засоби, хоча й використовуються сьогодні у великих об'ємах, усе ж мають широкий спектр небажаних ефектів, прояв яких у багатьох випадках є причиною припинення лікування обраним лікарським засобом [5]. Однією з найбільш розповсюджених побічних реакцій нестероїдних протизапальних лікарських засобів (близько 30 % випадків) є гастротоксичність, що проявляється ураженням слизових оболонок з формуванням ерозій та виразок. Інші небажані ефекти, хоча і зустрічаються рідше, однак можуть спричинити небезпечні для життя стани, такі, як шлунково-кишкові кровотечі, анафілактичний шок, гострий набряк легень, кардіоваскулярні реакції, лікарський вовчак [2, 5].

Тому зрозуміло, що вимоги до нових знеболювальних засобів дуже суворі. Перш за все до них можна віднести високу фармако-терапевтичну активність, мінімальну кількість побічних реакцій, а також доступність для пацієнта [2, 4].

Саме тому цілеспрямований пошук високо-коefficientних та нешкідливих знеболювальних лікарських засобів є актуальною проблемою сучасної медицини, і особливу увагу

© Л. В. Савченкова, С. І. Фоменко, 2012.

приділяють сполукам з принципово новою хімічною структурою. До таких сполук можна віднести і досліджувані нами речовини, що за своєю хімічною структурою не мають аналогів серед аналгетичних засобів та є похідними 4-гідроксі-2-оксо-1,2-дигідрохінолін-3-карбонових кислот, тому і виступають речовинами, перспективними для використання як знеболювальних препаратів.

**МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ.** Дослідження проводили на 552 білих мишах обох статей масою 18–23 г. Піддослідних тварин утримували в стандартних умовах віварію Луганського державного медичного університету при природному освітленні й вільному доступі до води та їжі. Усі дослідження проводили відповідно до міжнародних правил поводження з тваринами (Директива 86/309 Європейської спільноти від 24 грудня 1986 р.), комісії з біоетики Луганського державного медичного університету (наказ від 02.09.09 № 6) та рекомендацій ДЕЦ МОЗ України [3]. Знеболювальну дію потенційних аналгетиків вивчали на моделі “оцтовокислих корчів”. При відтворенні даного патологічного стану введення оцтової кислоти сприяє загальній активації ноцицептивної системи тварини і місцевому вивільненню брадикініну, гістаміну, серотоніну, простагландинів, лейкотриєнів та інших медіаторів болю, що призводить до розвитку мимовільних скорочень м'язів живота – “корчів”, які супроводжуються витягуванням задніх кінцівок і

вигинанням спини. Саме тому дослідження анальгетичної активності (АА) знову синтезованих сполук на моделі "оцтовокислих корчів" дозволяє визначити вплив досліджуваної речовини відразу на всі медіатори периферичного компонента болю [3].

"Оцтовокислі корчі" відтворювали шляхом внутрішньочеревного введення 0,6 % розчину оцтової кислоти з розрахунку 0,1 мл на 10 г маси тіла тварини. Хімічний подразник вводили через 1 год після введення досліджуваних сполук з наступним спостереженням за мишами протягом 20 хв та визначенням кількості "корчів". Тварини контрольної групи в еквівалентній кількості отримували 0,9 % розчин натрію хлориду. Як препарати порівняння використовували метамізол натрію ("Анальгін-Дарниця", 50 %, 2 мл) перорально в дозі 55 мг/кг та диклофенак натрію ("Наклофен", 75 мг/3 мл, KRKA, Словенія) перорально в дозі 5 мг/кг. Усі досліджувані речовини вводили перорально одноразово в дозі 20 мг/кг за 1 год до відтворення патології у вигляді суспензій, які готували *ex tempore* загальноприйнятими методами з використанням емульгатора Twin-80.

Анальгетичну активність оцінювали за здатністю речовини зменшувати кількість "корчів" у дослідній групі порівняно з контрольною і виражали у відсотках. Розрахунок проводили за формулою:

$$AA = \frac{C_k - C_d}{C_k} \cdot 100 \%,$$

де АА – анальгетична активність, %;

Ск – середня кількість "корчів" у контрольній групі;

Сд – середня кількість "корчів" у дослідній групі.

Статистичну обробку отриманих результатів проводили за допомогою комп'ютерних програм методами варіаційної статистики з використанням t-критерію Стюдента та непараметричних методів аналізу.

**РЕЗУЛЬТАТИ Й ОБГОВОРЕННЯ.** Результати проведених досліджень показали, що під впливом подразнювального агента (оцтова кислота) в мишей формується виражений больовий синдром, який протягом перших 20 хв проявляється скороченнями м'язів живота у кількості  $83 \pm 1,3$  (табл.).

Таблиця – Анальгетична активність потенційних анальгетиків на моделі "оцтовокислих корчів" (n=6)

Шифр	Середня кількість "корчів"	АА, %	Шифр	Середня кількість "корчів"	АА, %
1	2	3	4	5	6
I серія					
BO-1	25±1,03*	69,8±1,24	BO-8	44,3±1,7*	46,5±2,1
BO-2	64,8±1,6*	21,8±2,0	BO-9	68,3±1,1*	17,6±1,2
BO-3	28,6±1,2*	65,4±1,44	BO-10	78,8±2,1	5,1±2,6
BO-4	54±1,1*	34,9±1,3	BO-11	66,6±1,8*	19,6±2,2
BO-5	50±1,3*	39,5±1,4	BO-12	49,5±1,4*	40,3±1,78
BO-6	50±1,2*	39,5±1,4	BO-13	69,5±1,9*	16,2±2,3
BO-7	42,1±1,2*	49,1±1,5			
II серія					
BO-14	59,3±2,6	28,5±3,1	BO-19	50,3±2,5*	39,3±3,1
BO-15	29,6±2,4*	64,2±2,9	BO-20	41,3±3,1*	50,2±3,8
BO-16	37,8±2,2*	54,4±2,6	BO-21	41,3±3,1*	50,2±3,8
BO-17	63±2,5*	24,1±3	BO-22	53,1±2,3*	35,9±2,7
BO-18	54,8±2,4*	33,9±2,9	BO-23	64,6±1,8*	22,1±2,1
III серія					
BO-24	67,3±2,4*	18,8±2,9	BO-36	55,6±2,2*	32,9±2,6
BO-25	64,1±2*	22,6±2,4	BO-37	53,7±1,5*	35,1±1,8
BO-26	52,6±2,3*	36,5±2,8	BO-38	46±2,1*	44,3±2,6
BO-27	32,6±2,4*	60,6±2,9	BO-39	48,1±1,9*	41,9±2,3
BO-28	62,8±2,3*	24,2±2,8	BO-40	63,1±2,2*	23,8±2,7
BO-29	55,6±2,9*	32,9±3,5	BO-41	71,6±1,5*	13,6±1,8
BO-30	59,3±2*	28,5±2,4	BO-42	78,5±1,7*	5,4±2
BO-31	62,1±1,8*	25,1±2,2	BO-43	64,5±1,8*	22,2±2,2
BO-32	43±1,7*	48,1±2,1	BO-44	83,5±1,7	-0,6±2,1
BO-33	71±1,7*	14,4±2	BO-45	51,5±1,7*	37,9±2,1
BO-34	46,5±2*	43,9±2,4	BO-46	54,1±1,9*	34,7±2,2
BO-35	59,3±1,1*	28,5±1,3			

1	2	3	4	5	6
IV серія					
BO-47	27,8±1,1*	66,6±1,3	BO-58	44,3±1,8*	46,5±2,2
BO-48	57,8±2,1*	30,3±2,5	BO-59	27±1*	67,4±1,2
BO-49	46±1,5*	44,5±1,8	BO-60	20,5±1,4*	75,3±1,7
BO-50	45,1±4,5*	45,5±5,4	BO-61	30,5±1,4*	63,2±1,7
BO-51	38,1±1*	54±1,2	BO-62	41±1,7*	50,6±2,1
BO-52	72,6±1,1*	12,4±1,3	BO-63	49,1±1,7*	40,7±2
BO-53	51,6±4*	37,7±4,4	BO-64	50,1±1,9*	39,5±2,3
BO-54	53,5±0,7*	36,5±0,9	BO-65	53,5±1,5*	35,5±1,8
BO-55	38,5±0,7*	53,6±0,9	BO-66	55,6±2,2*	32,9±2,7
BO-56	38,6±1,4*	53,4±1,7	BO-67	47,5±2,5*	42,7±3
BO-57	50,1±2,3*	39,5±2,8			
V серія					
BO-68	57,8±3*	30,3±3,6	BO-81	45,6±1*	44,9±1,2
BO-69	46,3±2*	44,1±2,4	BO-82	52,1±1,2*	37,1±1,5
BO-70	42,3±1,9*	48,99±2,3	BO-83	66,1±1,6*	20,2±1,9
BO-71	55,1±1,5*	33,5±1,8	BO-84	52,6±1*	36,5±1,2
BO-72	67,1±2,3*	19±2,7	BO-85	61±1,3*	26,5±1,6
BO-73	70,8±1*	14,6±1,2	BO-86	58,5±1,6*	29,5±1,9
BO-74	52,8±1,4*	36,3±1,7	BO-87	63,1±2,3*	23,8±2,8
BO-75	49,8±1,3*	39,9±1,6	BO-88	69,6±1,3*	16±1,6
BO-76	42,5±2,3*	48,7±2,8	BO-89	51,3±1,7*	38,1±2
BO-77	58,8±2,3*	29,1±2,8	BO-90	53,6±1,3*	35,3±1,6
BO-78	58,5±1,5*	29,5±1,9	BO-91	49±1*	40,9±1,2
BO-79	44,8±1,3*	45,9±1,6	BO-92	47,6±1,2*	42,5±1,5
BO-80	43,8±1,4*	47,1±1,6			
Препарати порівняння					
Метамізол натрію	53,8±1,4*	35,1±1,7	Диклофенак натрію	40,1±2,3*	51,6±2,8

Примітка. \* –  $p < 0,05$  відносно контрольної групи тварин.

Аналіз наведених у таблиці результатів досліджень показав, що найбільш виражену знеболювальну активність проявили сполуки під лабораторним шифром BO-1, BO-3, BO-15, BO-27, BO-47, BO-59, BO-60, BO-61, аналгетична активність яких, відповідно, склала 69,87, 65,4, 64,2, 60,4, 66,6, 67,4, 75,3, 63,2 %. Слід зазначити, що АА сполуки-лідера BO-60 значно перевищує АА препаратів порівняння, а саме: метамізол натрію – майже на 100 %, а диклофенак натрію – на 45 %. Також досить високу АА проявили сполуки під лабораторним шифром BO-16, BO-20, BO-21, BO-51, BO-55, BO-62, АА яких, відповідно, склала 54,4, 50,2, 50,2, 54, 53,6, 50,6 %. На відміну від вищенаведених речовин, усі інші сполуки в аналогічній дозі суттєво не знижували кількість “корців”, зафіксованих у контролі, а отже, не мали вираженого аналгетичного ефекту.

Для наочності оцінки АА найактивніших сполук у порівняльному аспекті результати досліджень показано на рисунку, з якого видно, що здатність до активування антиноцицептивної системи організму піддослідних тварин значно більше реалізується при використанні сполук BO-1, BO-59 та BO-60.

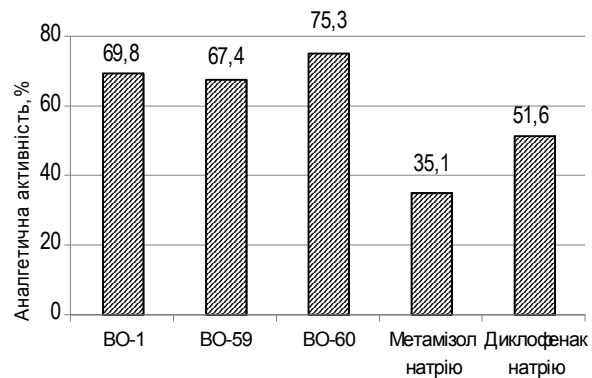


Рис. Порівняльний аналіз найактивніших досліджуваних сполук.

**ВИСНОВКИ.** З усіх вивчених потенційних аналгетиків найбільш виражену знеболювальну дію проявляє речовина під лабораторним шифром BO-60, її аналгетична активність складає 75,3 %. Саме тому досить перспективним є подальше поглиблене дослідження речовини BO-60 як потенційного аналгетика щодо виявлення аналгетичної дії на інших моделях болю, механізмів знеболювальної дії та її побічних реакцій.

#### СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Викторов А. П. Контроль за безопасностью нестероидных противовоспалительных препаратов при медицинском применении / А. П. Викторов // Therapia. – 2009. – № 3(35). – С. 8–18.
2. Викторов А. П. Проблемы применения анальгетиков-антипиретиков в соответствии с критериями их безопасности / А. П. Викторов, В. Г. Кучер, А. В. Кошуба // Укр. ревматол. журн. – 2006. – № 2(24). – С. 4–9.
3. Доклинические исследования лекарственных средств : методические рекомендации / под ред. А. В. Стефанова. – К. : Авицена, 2002. – 420 с.
4. Одинак М. М. Болевые синдромы в неврологической практике / М. М. Одинак, С. А. Живолупов, И. Н. Самарцев // Журн. неврол. и псих. – 2009. – № 9. – С. 80–88.
5. Палій І. Г. Біль та знеболення в загальноклінічній практиці / І. Г. Палій, І. Г. Резніченко // Сімейна медицина. – 2007. – № 1. – С. 38–41.
6. Эффективность лорноксикама и кеторолака в профилактике и лечении послеоперационного болевого синдрома у пациентов нейрохирургического профиля / В. И. Петров, А. В. Сабанов, В. Г. Медведев [и др.] // Хирургия. – 2009. – № 2. – С. 64–70.
7. Ядловский О. Е. Поиск ненаркотических анальгетиков: проблемы и перспективы / О. Е. Ядловский // Вісник фармакології та фармації. – 2008. – № 9. – С. 48–55.

**Л. В. Савченкова, С. И. Фоменко**

ЛУГАНСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ

### СКРИНИНГ ПОТЕНЦИАЛЬНЫХ АНАЛГЕТИКОВ СРЕДИ ПРОИЗВОДНЫХ 4-(ГИДРОКСИ)-2-ОКСО-1,2-ДИГИДРОХИНОЛИН-3-КАРБОНОВЫХ КИСЛОТ НА МОДЕЛИ “УКСУСНОКИСЛЫХ КОРЧЕЙ”

#### Резюме

Проведены скрининговые исследования среди производных 4-(гидрокси)-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбоновых кислот, которые направлены на поиск новых потенциальных анальгетиков, на модели “уксуснокислых корчей”. По результатам исследований установлено, что наиболее выраженную анальгетическую активность проявляет вещество под лабораторным шифром ВО-60. Его анальгетическая активность в дозе 20 мг/кг составляет 75,3 %.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: **анальгетики, скрининг, анальгетическая активность.**

**L. V. Savchenkova, S. I. Fomenko**  
LUHANSK STATE MEDICAL UNIVERSITY

### SCREENING OF POTENTIAL ANALGETICS OF THE DERIVATIVES 4-(GIDROXI)-2-OXO-1,2-DIHYDROHYNOLIN-3-CARBONS ACIDS ON THE MODEL OF ACETIC “CONVALTIIONS”

#### Summary

There were conducted screening researches directed on the search of potential analgetics of the derivative 4-(gidroxi)-2-oxo-1,2-dihydrohynolin-3-carbons acids on the model of acetic “convaltiions”. According to the results of research it is established that maximum analgesic activity shows substance under laboratory code number BO-60, analgesic activity at dose 20 mg/kg was 75,3 %.

KEY WORDS: **analgetics, screening, analgetic’s activity.**

Отримано 07.11.11

Адреса для листування: Л. В. Савченкова, Луганський державний медичний університет, кв. 50-річчя Оборони Луганська, 1 г, Луганськ, 91045, Україна.