

7. Aguirre V., Uchida T., Yenush L., Davis R., White M. F. // Journal of Biological Chemistry. — 2000. — Vol. 275. — P. 9047—9054.
8. Bailey C. J., Turner R. C. // The New England Journal of Medicine. — Vol. 334. — P. 574—579.
9. Doar J. W., Thompson M. E., Wilde C. E., Sewell P. F. // British Medical Journal. — 1976. — Vol. 1. — P. 498—500.
10. Fowler M. J. // Clinical Diabetes. — 2007. — Vol. 25, №. 4. — P. 131—134.
11. Goke B, Herrmann-Rinke C. // Diabetes Metab Rev. — 1998. — Vol. 14 (Suppl. 1). — P. S31—S38.
12. Ishihara H., Sasaoka T., Ishiki M., et al. // Molecular Endocrinology. — 2002. — Vol. 16 (10). — P. 2371—2381.
13. Josse R. G., Chiasson J. L., Ryan E.A., et al. // Diabetes Res Clin Pract. — 2003. — Vol. 59. — P. 37—42.
14. Kilo C., Meenan A., Bloomgaren Z. // Clinical Therapist. — 1992. — Vol. 14. — P. 801—812.
15. Lebowitz H. E. // Diabetes Rev. — 1998. — Vol. 6. — P. 132—145.
16. Kimmel B., Silvio E. // Clinical Diabetes. — 2005. — Vol. 23, №. 2. — P. 64—76.
17. Mudaliar S., Henry R. R. // Annu Rev Med. — 2001. — Vol. 52. — P. 239—257.
18. Nathan D. M., Buse J. B., Davidson M. B., et al. // Diabetes Care. — 2006. — Vol. 29. — P. 1963—1972.
19. Nesto R. W., Bell D., Bonow R. O., et al. // Circulation. — 2003. — Vol. 108. — P. 2941—2948.
20. Paz K., Voliovitch H., Hadari Y. R., et al. // Journal of Biological Chemistry. — 1996. — Vol. 271. — P. 6998—7003.
21. Salman S., Salman F., Satman I., et al. // Curr Med Res Opin. — 2001. — Vol. 16. — P. 296—306.
22. Salpeter S. R., Walsh J. M., Ormiston T. M., et al. // Diabetes, Obesity and Metabolism. — 2006. — Vol. 8. — P. 538—554.
23. Schade D. S., Jovanovic L., Schneider J. // J. Clin. Pharmacol. — 1998. — Vol. 38. — P. 636—641.
24. Stumvoll M., Nurjhan N., Perriello G., Dailey G., Gerich J. E. // New England Journal of Medicine. — 1995. — Vol. 333. — P. 550—554.
25. Schwartz A. V., Sellmeyer D. E. // The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. — 2007. — Vol. 92. — P. 1232—1234.
26. The U. K. // Lancet. — 1998. — Vol. 352. — P. 837—853.
27. Van de Laar F. A., Lucassen P. L., Kemp J., et al. // Diabetes Res Clin Pract. — 2004. — Vol. 63. — P. 57—65.
28. Vervoort G., Tack C. J. // Netherl J Med. — 2007. — Vol. 65. — P. 157—159.
29. Zimmerman B. R. // Endocrinology and metabolism clinics of North America. — 1997. — Vol. 26. — P. 511—521.

А. А. Спасов, О. Ю. Гречко, Н. В. Елисева

Кафедра фармакологии ВолГМУ

СРАВНИТЕЛЬНОЕ ИЗУЧЕНИЕ НАРКОГЕННОГО ПОТЕНЦИАЛА ОПИОИДНЫХ АГОНИСТОВ

УДК 615.212.7:616-092.9

Выполнены исследования по изучению симптомов физической зависимости соединения 1b, проявляющего каппа-агонистическую активность, в сравнении с морфином. Установлено, что вещество 1b обладает низким наркогенным потенциалом, вызывает рецессивные признаки зависимости только при субхроническом введении, а также снижает тяжесть опиоидной зависимости на фоне хронической морфинизации животных.

Ключевые слова: каппа-опиоидный рецептор, агонист, морфин.

A. A. Spasov, O. Y. Grechko, N. V. Eliseeva

COMPARATIVE STUDYING OF ABUSE POTENTIAL OF OPIOID AGONISTS

We studied signs of physical dependence of 1b compound possessing kappa-opioid agonistic activity in contrast to morphine. It was revealed that 1b compound possesses a low narcogenous potential eliciting recessive dependence signs only upon subchronic administration. It also reduces the severity of opioid dependence when the animal is chronically morphinised.

Key words: k-opioid receptor, agonist, morphin.

Создание новых эффективных обезболивающих средств, лишенных серьезных побочных эффектов, характерных для типичных опиоидных анальгетиков, является одной из наиболее приоритетных и важных проблем современной фармакологии и медицины. Опиоидные анальгетики

остаются «золотым стандартом», основной группой обезболивающих препаратов, применяемых при сильных болевых синдромах, связанных с травмой, хирургическими операциями, заболеваниями внутренних органов, злокачественными новообразованиями, инфарктом миокарда. Основ-

ным недостатком существующих морфиноподобных соединений является их наркогенность. Каппа-агонисты выгодно отличаются от традиционных опиоидов: являясь сильными анальгетиками, они не вызывают эйфории, явлений физической и психической зависимости [4]. Поэтому поиск и разработка селективных каппа-агонистов в качестве эффективных и безопасных обезболивающих средств с низким наркогенным потенциалом представляются весьма актуальными. В ходе предыдущих экспериментов по направленному скринингу новых производных гетероциклических систем в тестах *in vitro* было выявлено соединение под лабораторным шифром 1б с высокой каппа-опиоидной агонистической активностью, оказывающее выраженное обезболивающее действие на различных моделях болевых реакций *in vivo*, что и послужило предпосылкой для проведения настоящего исследования.

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Изучение симптомов физической зависимости у соединения 1б, проявлявшего каппа-агонистическую активность в сравнении с морфином.

МЕТОДИКА ИССЛЕДОВАНИЯ

Эксперименты выполнены на 100 самцах беспородных белых мышей массой 20—25 г, содержащихся в условиях вивария (температура 22—24 °С, относительная влажность воздуха 40—50 %), с естественным режимом на стандартной диете (ГОСТ Р 50258-92), соблюдая правила лабораторной практики при проведении доклинических исследований в РФ (ГОСТ 3 51000.3-96 и 1000.4-96), а также правила и Международные рекомендации Европейской конвенции по защите позвоночных животных, используемые при экспериментальных исследованиях (1997).

Объектами исследования служили соединения 1б и морфина гидрохлорид (ОАО «Московская фармацевтическая фабрика», Россия).

Исследовали острую физическую зависимость по методу [1] и зависимость при субхроническом введении веществ по методу [4]. Во всех экспериментах симптомы физической зависимости провоцировали налоксоном в дозе 25 мг/кг под кожу. Соединение 1б и морфин вводили внутрибрюшинно. Вещества растворяли в дистиллированной воде.

Острая зависимость. Животных разделили на 4 группы по 12 мышей. Первой группе вводили дистиллированную воду — серия контроля. Второй группе вводили морфин в дозе 100 мг/кг, а третьей и четвертой группе соединение 1б в дозе 100 мг/кг. Синдром отмены провоцировали налоксоном (25 мг/кг подкожно) в первых трех группах через 4 часа после инъекции морфина, вещества

и воды [7], а животным четвертой группы вводили дистиллированную воду вместо налоксона.

Физическая зависимость после субхронического введения веществ. Животных разделили на четыре группы по 10—12 мышей в каждой. Двум группам вводили дистиллированную воду, третьей — морфин, четвертой — соединение 1. Инъекции проводили два раза в день — в 10 и 16 ч. В первый день вещества вводили в дозе 50 мг/кг. На 2-й день в 10 ч вещества вводили в дозе 50 мг/кг, а в 16 ч — в дозе 75 мг/кг. На 3-й день — в дозе 75 мг/кг. На 4-й и 5-й день — в дозе 100 мг/кг. На 5-й день в 16 ч трем группам вводили налоксон в дозе 25 мг/кг, а первой контрольной — воду.

Определение влияния исследуемого соединения 1б на тяжесть синдрома отмены у морфин-зависимых животных. Группе мышей в течение 5 дней вводили морфин по описанной выше схеме. На 5-й день после хронического введения морфина животным вводилось соединение 1б в дозе 1 мг/кг в/бр, а затем через 20 минут налоксон в дозе 25 мг/кг.

Во всех экспериментах регистрировали число прыжков, тремора в виде «барабанного боя», стук зубами, птоз, диарею на протяжении одного часа после инъекции налоксона. Оценивали исходную массу тела мышей, массу через 4 часа и на 5-й день после введения веществ, а также через 2 часа после инъекции налоксона.

Результаты обрабатывали статистически при помощи парного *t*-критерия Стьюдента, критерия Манна-Уитни с использованием пакета прикладных программ «Statistika 6.0».

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Острая физическая зависимость. Налоксон вызывал прыжки у 96 % морфин-зависимых мышей, «барабанный бой» в 83,4 % случаев, стук зубами у 63,6 %, птоз и диарею у 100 % животных, а также у 6,4 % потерю в весе через 4 часа после острого введения морфина.

В контрольной группе, а также в группе животных, получавших соединение 1б, признаков зависимости не наблюдалось.

Физическая зависимость после субхронического введения веществ. При сравнении тяжести налоксон-индуцированного синдрома отмены на фоне субхронического введения веществ оказалось, что в группе животных, получавших тестируемое соединение, прыжки не регистрировались, было статистически значимо меньше тремора, стука зубами. Кроме того, морфин-зависимые мыши достоверно теряли в весе, в отличие от животных, которым вводили соединение 1б (рис. 1), что также свидетельствует о более мягком течении синдрома отмены по сравнению с морфином.

Среднее число реакций и процент животных с признаками синдрома отмены при провокации налоксоном (25 мг/кг) после хронического введения морфина и соединения 16

		Прыжки	Тремор	Стук зубами	Птоз	Диарея
Контроль	% число	0	33,3 1,1 ± 0,5	0	0	0
Морфина гидрохлорид	% число	81,8 14,6 ± 0,9	100 42,2 ± 5,4	54,6 5,3 ± 0,3	100	100
Соединение 16	% число	0	45,6 1,75 ± 0,80*	11,1 2,0 ± 0,7*	0	0

* $p < 0,05$ достоверно по отношению к группе морфин-зависимых животных.

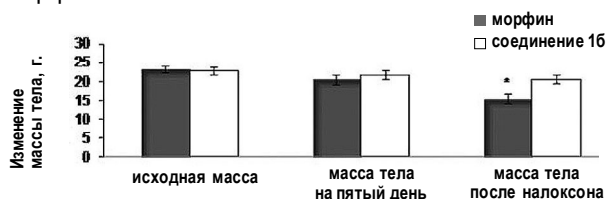


Рис. 1. Вызванное налоксоном (25 мг/кг, под кожу) изменение массы мышей после хронического введения морфина и соединения 16:

* $p < 0,05$ достоверно по отношению к исходной массе

Физическая зависимость после комбинированного введения соединения и налоксона.

Для изучения возможного налоксоноподобного действия тестируемого вещества было исследована его способность вызывать абстинентный синдром, а также его влияние на течение налоксон-индуцированного синдрома отмены у морфин-зависимых животных. В условиях субхронического введения морфина исследуемое соединение не вызывало абстинентного синдрома в отличие от налоксона, однако эффективно блокировало налоксон-индуцированный синдром отмены и, в значительной мере, уменьшало его тяжесть. Так, прыжковая активность регистрировалась у 50 % животных, тремор, стук зубами, птоз, диарея в 78, 26, 60 и 70 % случаев соответственно. Тестируемое вещество снижало потерю веса у морфин-зависимых животных, вызванную введением налоксона, однако эта разница была несущественной и носила недостоверный характер.

Установлено, что налоксон вызывал выраженный синдром отмены у морфин-зависимых животных в виде прыжков, тремора, потери веса у мышей в условиях острого и хронического введения морфина, что хорошо согласуется с данными литературы [2, 3]. В группе животных, получавших однократно высокие дозы тестируемого вещества, признаков развития физической зависимости не отмечалось, тогда как при субхроническом введении налоксон вызывал тремор, стук зубами, однако достоверно меньше, чем у морфин-зависимых мышей и не приводил к появлению прыжковой реакции, а также к потере в

весе. Прыжки считаются «доминантным» симптомом, свидетельствующим о тяжелом течении абстинентного синдрома. Тремор, встряхивание мокрой собаки, стук зубами, корчи, отнесены к так называемым рецессивным признакам и соответствуют легкому течению абстинентного синдрома или развиваются на фоне блокады синдрома отмены рядом веществ [7]. Вероятно, изучаемое вещество обладает низкой наркогенностью и проявляет рецессивные признаки зависимости, только когда интенсивность стимула достаточно высока.

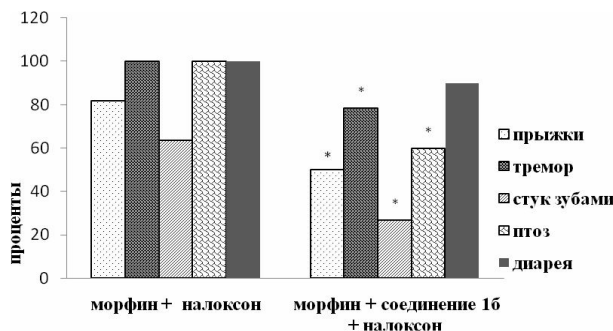


Рис. 2. Процент животных с признаками синдрома отмены после хронического введения морфина при провокации налоксоном (25 мг/кг) и соединением 1 (1 мг/кг) + налоксон (25 мг/кг); * $p < 0,05$ достоверно по отношению к группе морфин + налоксон

Налоксон в условиях длительной преинкубации с морфином действует на возбужденные агонист-независимые опиоидные рецепторы в качестве обратного агониста [8]. Это означает, что налоксон обладает внутренней негативной эффективностью и стабилизирует рецепторы в неактивном состоянии. В наших исследованиях было установлено, что тестируемое вещество не вызывало абстиненции у морфин-зависимых животных, однако эффективно блокировало налоксон-индуцированный синдром отмены. Это позволяет предположить наличие у изучаемого соединения свойств обратного агониста с низкой внутренней негативной эффективностью. Теоретически, для того, чтобы устранить или ослабить действие таких сильных обратных агонистов, как налоксон, вещество должно обладать меньшей внутренней негативной эффективностью. Практически, более слабый обратный агонист блокирует эффекты более сильного и не вызывает синдрома отмены [7]. Антагонизм к налоксон-индуцированному абстинентным прыжкам свидетельствует о том, что эти два вещества конкурируют за одинаковые опиоидные рецепторы и способность тестируемого соединения блокировать налоксон-индуцированный синдром отмены, вероятно, связана с различиями в выраженности внутренней негативной эффективности этих двух веществ.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, исследуемое вещество 1б обладает низким наркотическим потенциалом, вызывает рецессивные признаки зависимости только при субхроническом введении, а также в значительной мере снижает тяжесть опиоидной зависимости на фоне хронической морфинизации животных.

ЛИТЕРАТУРА

1. Гузевых Л. С., Валуйских Д. В., Воронина Т. А. // Экспер. и клин. фармакология — 2005. — Т. 68, № 3. — С. 16—19.

2. Broseta I, Arias R. M., Stinus L., et al. // Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry. — 2002. — Vol. 2. — P. 335—347.

3. Fernandez-Espejo, Cadore M., Stinus L. // Psychopharmacology. — 1995. — Vol. 122. — P. 122—130.

4. Mello N. K., Negus S. S. // Ann N Y Acad Sci. — 2000. — P. 104—132.

5. Mamiya T., Noda Y., Ren X., et al. // Br. J. Pharmacol. — 2001. — Vol. 132, P. 1111—1117.

6. Todtenkopf M. S., Marcus J. F., Portoghese P. S., et al. // Psychopharmacology (Berl). — 2004. — Vol. 172, № 4. — P. 463—470.

7. Walker E. A., Sterious S. N. // British J. Pharmacol. — 2005. — Vol. 145. — P. 975—983.

8. Wang Z., Raehal K. M., Bilsky E. J., Sadee W. // J. Neurochem. — 2001. — Vol. 77. — P. 1590—1600

И. Н. Иежица, М. В. Харитонов, А. А. Желтова, Н. Г. Паньшин, Г. Л. Снигур, А. В. Смирнов, Н. А. Гурова, А. А. Спасов

Кафедра фармакологии ВолГМУ, НИИ фармакологии

АДРЕНОРЕАКТИВНОСТЬ МИОКАРДА В УСЛОВИЯХ ДЕФИЦИТА МАГНИЯ

УДК 615:546.46:616.12-092.4

Целью данного исследования являлась функциональная и морфологическая оценка состояния миокарда в условиях дефицита магния при проведении нагрузки адреналином. В ходе экспериментов было показано, что изменение показателей кардиогемодинамики в ответ на нагрузку адреналином у магнидефицитных животных менее выражено, чем у животных контрольной группы. При морфологическом исследовании были выявлены признаки ишемического повреждения кардиомиоцитов. Данные изменения также могут служить органической основой для снижения функциональных резервов сердца в условиях дефицита магния в ответ на введение адреналина.

Ключевые слова: дефицит магния, адреналин, кардиогемодинамика, миокард.

I. N. Iezhitsa, M. V. Kharitonova, A. A. Zheltova, N. G. Panshin, G. L. Snigur, A. V. Smirnov, N. A. Gurova, A. A. Spasov

MIOCARDIAL ADRENOREACTIVITY IN MAGNESIUM-DEFICIENT RATS

The aim of the study was to estimate functional and morphological state of myocardium after epinephrine administration in magnesium-deficient rats. Changes of hemodynamic parameters in magnesium-deficient animals have been shown to be less pronounced in comparison with control group. Attributes of myocardium ischemic injury revealed during morphological study contribute to decreasing response to epinephrine in rats fed with magnesium-deficient diet.

Key words: magnesium deficiency, epinephrine, cardiohemodynamics, myocardium.

Дефицит магния часто осложняет течение сердечно-сосудистых заболеваний, начиная врожденными пороками сердца и кончая ишемической болезнью сердца (ИБС) [8, 12]. Так, Kousa A. с соавт. в исследовании, включавшем 18 946 мужчин 35—74 лет, перенесших инфаркт миокарда, показали, что дефицит магния в питьевой воде четко коррелирует с частотой данной патологии [10]. Ранее было проведено изучение влияния дефицита магния на аритмогенный порог и липидный статус, показано, что в данных условиях животные становятся более чувствительными к аритмогенному действию кальция хлорида, у них отмечается повышение индекса атерогенности [5, 7]. Дефицит магния снижает

стрессоустойчивость животных. В то же время в литературе отсутствуют данные о том, как изменяется кардиогемодинамика магнидефицитных животных в условиях нагрузки адреналином.

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Оценка адренореактивности миокарда животных с дефицитом магния с дальнейшим морфологическим исследованием миокарда.

МЕТОДИКА ИССЛЕДОВАНИЯ

Эксперименты были выполнены на 13 крысах-самцах массой 200—240 г. Интактная группа животных составляла контроль ($n = 7$). У остальных