

**Показатели воспроизводимости и повторяемости метода количественного определения соединения РУ-1205 в диапазоне линейной зависимости площади хроматографического пика от концентрации растворов ( $M \pm m$ )**

Концентрация, мкг/мл	Внутридневные колебания концентрации, мкг/мл			Повторяемость, $\pm \Delta \%$			Воспроизводимость (средняя ошибка измерения), %
	день 1	день 2	день 3	день 1	день 2	день 3	
0,5	0,89 $\pm$ 0,07	0,81 $\pm$ 0,08	1,06 $\pm$ 0,08	77,42	62,98	111,36	83,92
1	1,20 $\pm$ 0,06	1,18 $\pm$ 0,24	1,24 $\pm$ 0,12	20,4	18,04	24,31	20,91667
5	4,24 $\pm$ 0,51	4,25 $\pm$ 0,53	3,91 $\pm$ 0,21	-15,27	-14,99	-21,73	17,33
25	25,13 $\pm$ 6,24	21,6 $\pm$ 3,51	30,05 $\pm$ 5,10	0,54	-13,41	20,19	2,44

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В результате проведенных исследований разработан хроматографический метод количественного определения соединения РУ-1205, обладающий достаточной чувствительностью и селективностью. Чувствительность метода составляет 1 мкг/мл, воспроизводимость 15 %.

Таким образом, разработанный метод количественного определения является высокоселективным и высокочувствительным, что позволяет эффективно использовать его для проведения

фармакокинетических исследований соединения РУ-1205.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Гречко О. Ю., Васильев П. М., Черников М. В. и др. // Психофармакол. биол. наркол. — 2007. — Т. 7. — С. 1666.
2. Спасов А. А., Гречко О. Ю., Васильев П. М. и др. // Вопр. биол. мед. фарм. химии. — 2011. — № 8. — С. 52—57.
3. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ / Хабриев Р. У. — М., 2005. — С. 217—229.
4. Kivell B., Prisinzano T. E. // Psychopharm. — 2010. — Vol. 210. — P. 109—119.

**О. Ю. Гречко, Н. В. Елисеева, Д. М. Чикун, А. А. Спасов, В. А. Анисимова**

Волгоградский государственный медицинский университет,  
кафедра фармакологии

## ИЗУЧЕНИЕ АНАЛЬГЕТИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ НОВОГО ПРОИЗВОДНОГО БЕНЗИМИДАЗОЛА ПРИ РАЗЛИЧНЫХ ПУТЯХ ВВЕДЕНИЯ

УДК 615.212.7:616-092.9

Выполнены экспериментальные исследования по изучению эффективности соединения под лабораторным шифром РУ-1203, проявляющего каппа-агонистическую активность, при различных путях введения. Установлено, что соединение РУ-1203 проявляет наибольшую анальгетическую эффективность при внутривенном введении, а также обладает активностью при пероральном применении в отличие от препарата сравнения буторфанола.

*Ключевые слова:* каппа-опиоидный рецептор, агонист, опиоидные анальгетики.

**O. Y. Grechko, N. V. Eliseeva, D. M. Chikun, A. A. Spasov, V. A. Anisimova**

## A STUDY OF ANALGESIC ACTIVITY OF NEW BENZIMIDAZOLE DERIVATIVES WITH DIFFERENT ROUTES OF ADMINISTRATION

We studied the efficacy of RU-1203 compound exhibiting kappa-agonist activity with different routes of administration. It is established that the compound RU-1203 shows the greatest analgesic efficacy when administered intravenously; it is also active when administered orally, in contrast to butorphanol, the reference drug.

*Key words:* kappa-opioid receptor, agonist, opioid analgesics.

Арсенал анальгетических средств в настоящее время достаточно многообразен, среди которых максимальное обезболивание обеспечивают опиоидные анальгетики, которые по-прежнему остаются препара-

тами первого выбора при сильных болевых синдромах, связанных с травмой, хирургическими операциями, злокачественными новообразованиями и инфарктом миокарда [4, 9]. Однако выраженные побочные явления

в виде дыхательной депрессии, развития толерантности к анальгетическому эффекту и наркотического потенциала существенно ограничивают их применение [6]. Одним из перспективных направлений создания новых анальгетических средств является поиск их среди избирательных агонистов опиоидных рецепторов [8]. Актуальным является создание нового обезболивающего средства, применение которого возможно при различных путях введения. Один из них — пероральный способ применения, наиболее распространенный и удобный для больного [1].

Предварительные экспериментальные исследования по направленному скринингу новых производных гетероциклических систем *in vitro* позволили выявить соединение под лабораторным шифром РУ-1203 с высокой каппа-опиоидной агонистической активностью [3]. Исследуемое соединение проявляло выраженное анальгетическое действие при использовании широкого диапазона экспериментальных моделей алгезии, сопоставимое с препаратом сравнения буторфанолом, а по индексу терапевтической безопасности превосходящее его в 1,4—10,5 раз. Также была рассчитана доза  $ED_{80}$  (0,075 мг/кг), которая была использована в ходе настоящего исследования [2].

## ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Изучение специфической антиноцицептивной активности соединения под лабораторным шифром РУ-1203 на модели электрического раздражения корня хвоста при различных путях введения.

## МЕТОДИКА ИССЛЕДОВАНИЯ

Эксперименты выполнены на 118 половозрелых нелинейных крысах-самцах, массой 200—250 г. Содержание животных осуществлялось в условиях вивария при температуре 22—24 °С, относительной влажности воздуха 40—50 %, с естественным режимом, на полнорационной 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, используемых при экспериментальных исследованиях (1997).

В работе использовались: соединение под лабораторным шифром РУ-1203, буторфанол тартрат (ОАО «Московская фармацевтическая фабрика», Россия). Болевую чувствительность животных оценивали на модели электрического раздражения корня хвоста крысы. Данный метод является показателем спинального анальгезии и позволяет оценить наличие центрального механизма обезболивающего действия [7]. Соединение РУ-1203 и препарат сравнения — буторфанол — агонист каппа- и парциальный агонист мю-рецепторов — вводились внутривенно, внутримышечно, подкожно и перорально в дозе  $ED_{80}$ . Контрольной группе животных вводился физиологический раствор. Раздражение корня хвоста биполярными электродами проводилось че-

рез 5, 20, 60, 120, 180 и 240 минут после введения исследуемого соединения при помощи электростимулятора лабораторного ЭСЛ-2 прямоугольными импульсами длительностью 10 мс, частотой стимуляции 100 Гц при продолжительности 1 с. При этом регистрировались величины болевых порогов выражаемых в вольтах и соответствующих моменту появления рефлекса «отдергивания хвоста». Об уровне анальгетического эффекта судили по изменению амплитуды напряжения, подаваемого на электроды по сравнению с группой контроля.

Статистическая обработка данных проводилась при помощи критерия Краскела-Уолиса и Манна-Уитни с использованием пакета прикладных программ «Statistika 6.0».

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

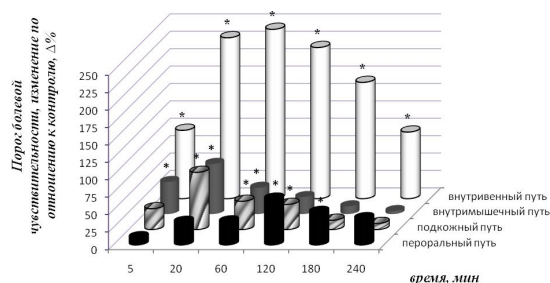
Электрическая стимуляция корня хвоста крысы вызывала ноцицептивный ответ в виде рефлекса «отдергивания хвоста» при постепенно нарастающем напряжении. В контрольной группе показатель болевой реакции составил  $(0,3 \pm 0,03) V$ .

При внутривенном введении уже через 5 мин порог болевой реакции достоверно повышался на 98 % и достигал максимального эффекта к 60-й минуте исследования. Исследуемое соединение при внутримышечном и подкожном введении демонстрировало значительно меньшую анальгетическую активность, причем примерно в равной степени.

При пероральном пути введения исследуемое соединение также проявило активность, в отличие от препарата сравнения буторфанолола, при этом обезболивающий эффект развивался через 2 часа после введения соединения и составлял 65 % (рис.).

Следует отметить, что соединение проявляет анальгетическую активность при всех путях введения, с максимальной выраженностью при внутривенном введении.

Наличие обезболивающего эффекта соединения РУ-1203 при пероральном введении существенно отличает его от буторфанолола, который при приеме внутрь малоэффективен из-за интенсивного метаболизма в печени [5].



\* Данные достоверны по отношению к контролю ( $p \leq 0,05$ ).

**Рис. Анальгетическая активность соединения РУ-1203 в дозе  $ED_{80}$  при различных путях введения в тесте tail-flick**

**ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

Таким образом, соединение под лабораторным шифром РУ-1203 проявляло антиноцицептивные свойства при различных путях введения, в том числе и при приеме внутрь, что открывает перспективы создания на его основе эффективной пероральной лекарственной формы, в отличие от буторфанолола.

**ЛИТЕРАТУРА**

1. Брюзгин В. В. Лечение хронической боли у онкологических больных // *Consilium medicum*. — 2000. — Vol. 2, № 12. — P. 514—518.

2. Гречко О.Ю., Васильев П.М., Черников М.В. и др. // *Психофармакол. биол. наркол.* — 2007. — Т. 7. — С. 1666—1667.

3. Гречко О. Ю., Елисеева Н. В., Спасов А. А. и др. Поиск веществ с каппа-опиоидной активностью // *Человек и лекарство: тезисы докладов XVII Российского национального конгресса апреля 2010 г.* — М., 2010. — С. 599—600.

4. Collett B., Harald B., et al. // *European Journal of Pain*. — 2006. — Vol. 10, № 4. — P. 287—333.

5. Gillis J. C., et al. // *Drugs*. — 1995. — Vol. 50, № 1. — P. 157—175.

6. Kivell B., Prinszano T. E. // *Psychopharmacology (Berl)*. — 2010. — Vol. 210, № 2. — P. 109—119.

7. Le Bars D., Gozariu M., et al. // *Pharmacol. Rev.* — 2001. — Vol. 53, № 4. — P. 597—652.

8. Park H. S., Lee H. Y., Kim Y. H., et al. // *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*. — 2006. — Vol. 16. — № 13. — P. 3609—3613.

9. Rostaing-Rigattieri S., et al. // *Bull Cancer*. — 2003. — Vol. 90, № 8. — P. 795—806.

**Н. А. Гурова, А. С. Питерсен, В. Ю. Федорчук, Д. В. Косолапова**

Волгоградский государственный медицинский университет,  
кафедра фармакологии

## **ВЛИЯНИЕ АМИЛОРИДА НА АКТИВНОСТЬ $Na^+/H^+$ -ОБМЕННИКА ТРОМБОЦИТОВ**

УДК 615.761:616.1-092.9

Установлено, что амилорид дозозависимо ингибировал  $Na^+/H^+$ -обменник и  $IC_{50}$  ингибирования составила  $1,23 \times 10^{-6}$  М/л. Острая токсичность амилориды изучалась на мышах при внутрибрюшинном введении, и  $LD_{50}$  составила 35 мг/кг, а условный терапевтический индекс равнялся 106,1 условных единиц.

*Ключевые слова:*  $Na^+/H^+$ -обменник, тромбоциты, амилорид,  $LD_{50}$ .

**N. A. Gurova, A. S. Piteresen, V. Y. Fedorchuk, D. V. Kosolapova**

## **AMILORIDE EFFECT ON THE ACTIVITY OF PLATELET $Na^+/H^+$ -EXCHANGER**

It was determined that amiloride inhibited platelet  $Na^+/H^+$ -exchange in dose-dependent manner and  $IC_{50}$  was  $1,23 \times 10^{-6}$  M/L. Acute toxicity of amiloride was investigated in mice after i. p. administration, and  $LD_{50}$  amounted to 35 mg/kg. Conditional therapeutic index of 106,1 units was calculated.

*Key words:*  $Na^+/H^+$ -exchanger, platelets, amiloride,  $LD_{50}$ .

Интенсивная терапия ишемической болезни сердца остается актуальной задачей современной кардиологии [5, 6, 7, 8, 10]. Однако применение в последние годы активных терапевтических и хирургических методов лечения способствовало возникновению новой серьезной проблемы — развитию постишемического реперфузионного синдрома, который приводит к увеличению тяжести и зоны повреждения и, как следствие, нарушению сократимости, развитию аритмий, острой сердечной недостаточности [3, 5, 6, 11].

Основные принципы современной кардиопротекции направлены на сохранение коронарного кровотока, замедление ремоделирования камер сердца, повышение толерантности к повреждающему действию различных экзо- и эндогенных факторов [4, 6—8, 10, 11].

Среди выдвигаемых новых подходов перспективным выглядит использование соединений, способствующих развитию так называемого «ишемического preconditionирования» (ischemic preconditioning), своеобразной тренировки сердечной мышцы, повышающей ее адаптацию к ишемии и реперфузии [3]. Одной из таких групп являются ингибиторы  $Na^+/H^+$ -обменника изоформы 1 (NHE-1). Эта изоформа локализуется преимущественно в плазматической мембране миокарда, тромбоцитах и эритроцитах [3, 12, 13, 15] и вовлечена в регулирование внутриклеточного pH во время ишемии/реперфузии. Однако чрезмерное стимулирование NHE-1 способствует увеличению содержания внутриклеточного  $Ca^{++}$ , что приводит к аритмиям и «оглушению» миокарда и дальнейшему некрозу [3, 12]. Кардиопротекция