

УДК 615.21.212

АНАЛЬГЕТИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ ЗАМЕЩЕННЫХ 1-(2-ИМИДАЗОЛЭТИЛ)-3-ПИРРОЛИН-2-ОНОВ

А.А. Пономарева, А.С. Юрченко, Н.Н. Касимова

Пермская государственная фармацевтическая академия, г. Пермь

E-mail: *anny.yurg@mail.ru*

В статье приводится обзор начального этапа выполненных исследований анальгетической активности замещенных 1-(2-имидазолэтил)-3-пирролин-2-онов. Установлено, что соединение под лабораторным шифром ГКН-1165 в дозе 50 мг/кг обладает анальгетической активностью, близкой к активности эталона сравнения нимесулида, взятого в той же дозе.

Ключевые слова: анальгетическая активность, замещенные 1-(2-имидазолэтил)-3-пирролин-2-оны, нимесулид, методика «горячей пластинки».

ANALGETIC ACTIVITY OF SUBSTITUTED 1-(2-IMIDAZOLETHYL)-3-PYRROLINE-2-ONS

A.A. Ponomaryova, A.S. Yurchenko, N.N. Kasimova

Perm State Pharmaceutical Academy, Perm

E-mail: *anny.yurg@mail.ru*

The article presents the review of initial stage of carried out studies of an analgetic activity of substituted 1-(2-imidazolethyl)-3-pyrroline-2-ons. We have established that compound marked with laboratory cipher as GKN-1165 at a dose of 50 mg/kg has analgetic activity close to the activity of ethanol of nimesulid comparison taken at the same dose.

Keywords: analgesic activity, substituted 1-(2-imidazolethyl)-3-pyrroline-2-ons, nimesulid, hot-plate method.

Арсенал анальгетических средств на современном этапе развития фармацевтической индустрии довольно многообразен. Однако до сих пор одной из актуальных проблем прикладной науки является поиск новых эффективных обезболивающих препаратов. Данная ситуация связана прежде всего с тем, что современные анальгетики часто вызывают отрицательные побочные эффекты [2]. В частности, метамизол натрия, запрещенный к применению в большинстве стран мира с семидесятых годов двадцатого века из-за токсического влияния на красный костный мозг, достаточно популярен в РФ. Аналогичная ситуация обстоит и с диклофенаком натрия, который является токсическим веществом с небольшой широтой терапевтического действия.

В качестве объектов исследования были взяты впервые синтезированные замещенные 1-(2-имидазолэтил)-3-пирролин-2-оны, растворенные в изотоническом растворе натрия хлорида.

Анальгетическую активность определяли на беспородных мышах массой 18-23 г по методике «горячей пластинки» [1].

Животные содержались на стандартном пищевом рационе вивария в соответствии с «Правилами проведения работ с использованием экспериментальных животных» и требованиями Фармкомитета РФ к проведению доклинических испытаний. Опыты на животных выполнены в соответствии с Европейской конвенцией по защите и использованию позвоночных животных для экспериментальных и других целей EST №123 (1986 г.), ст. 37 и ст. 40 Федерального закона «О лекарственных средствах» (1998 г.), «Правилами лабораторной практики в Российской Федерации» (2003 г.). Животные содержались в контролируемых условиях окружающей среды при температуре воздуха +18-26 °С, влажности не более 50%, объеме воздухообмена (вытяжка-приток) 8:10. В комнате поддерживался 12-часовой цикл освещения. Животные находились в стандартных пластиковых клетках.

Животных помещали на разогретую до 56 °С металлическую поверхность. Регистрировали время с момента помещения на горячую поверхность до появления поведенческого ответа на болевое раздражение (облизывание лап, прыжки, одергивание задней лапы). Критерием анальгетического эффекта считали достоверное увеличение латентного периода реакции после введения вещества.

Исследуемые соединения вводили внутривентриально за 30 мин в дозе 50 мг/кг. Каждое соединение проверяли на 6 животных. В качестве эталона сравнения использовали нимесулид при внутривентриальном введении в дозе 50 мг/кг.

Статистическую обработку результатов фармакологического эксперимента проводили с применением программы STAT по критерию Стьюдента, эффект считали достоверным при $P \leq 0,05$.

В таблице 1 приведены результаты исследования анальгетической активности соединений. Установлено, что до начала эксперимента время с момента помещения на горячую поверхность до момента появления поведенческого ответа на болевое раздражение составляло, в среднем, 10,9 сек. Время ответа после введения исследуемых веществ увеличивалось, в среднем, на 43,3% по сравнению с контролем.

Таблица 1 – Изменение латентного периода ответной реакции на болевое раздражение под действием нимесулида и соединений группы ГКН

Соединение	Контроль, сек	Опыт, сек	% изменения	P
Нимесулид	9,9±1,47	24,6±3,82	148,5	<0,001
ГКН-1165	12,7±0,68	25,1±4,34	197,6	<0,05
ГКН-1166	11,7±0,75	12,0±0,71	2,6	>0,05
ГКН-1201	14,6±1,94	15,6±3,10	6,8	>0,05
ГКН-1202	11,8±0,58	24,4±3,79	106,8	<0,001
ГКН-1203	13,4±1,27	15,4±1,50	14,9	>0,05
ГКН-1331	12,4±0,69	16,3±2,50	31,4	>0,05

Примечание: P – в сравнении с контролем

Результаты проведенного эксперимента свидетельствуют об увеличении латентного периода реакции поведенческого ответа на болевое раздражение терморцепторов конечностей мыши под влиянием некоторых веществ из группы замещенных 1-(2-имидазолэтил)-3-пирролин-2-онов. Таким образом, из 6 соединений группы замещенных 1-(2-имидазолэтил)-3-пирролин-2-онов специфическая активность выявлена у трех. Самое активное соединение среди изученных – вещество под лабораторным шифром ГКН-1165, которое оказалось близко по активности к эталону сравнения нимесулиду, введенному в той же дозе.

Выводы

1. Поиск соединений с анальгетической активностью среди замещенных 1-(2-имидазолэтил)-3-пирролин-2-онов является перспективным.

2. Соединение с лабораторным шифром ГКН-1165 рекомендуется для проведения углубленных исследований по определению острой токсичности (LD50), средней эффективной дозы (ED50), изучению анальгетической активности на других моделях болевого раздражения.

Библиографический список

1. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ / Под общей редакцией члена-корреспондента РАМН, профессора Р.У. Хабриева. – 2 изд., перераб. и доп. – М.:ОАО «Издательство «Медицина», 2005. – 832с.

2. Зайцев А. А. Фармакология болеутоляющих средств в эксперименте и клинике. – Л., 1991. – С. 69.

Пономарева Анна Александровна – студент 3 курса ГБОУ ВПО «Пермская государственная фармацевтическая академия» Минздрава России. Область научных интересов: экспериментальная фармакология. E-mail: annu.yurg@mail.ru

Юрченко Анастасия Сергеевна – студент 3 курса ГБОУ ВПО «Пермская государственная фармацевтическая академия» Минздрава России. Область научных интересов: экспериментальная фармакология.

Касимова Наталья Нурисламовна – кандидат фармацевтических наук, докторант кафедры органической химии ГБОУ ВПО «Пермская государственная фармацевтическая академия» Минздрава России. Область научных интересов: синтез и анализ лекарственных веществ.