

ВИВЧЕННЯ МІОТРОПНОЇ СПАЗМОЛІТИЧНОЇ АКТИВНОСТІ АЛКІЛКАРБУ І ДРОТАВЕРИНУ НА ІЗОЛЬОВАНИХ ПРЕПАРАТАХ АОРТИ ЩУРІВ

О.І.Набока, С.М.Воронін, Н.О.Хохлова

Національний фармацевтичний університет

Ключові слова: похідні алкіламідів дигідрохінолін-3-карбонової кислоти; алкілкарб; судини; спазмолітики; аорта щурів; *in vitro*

*Наведені результати вивчення міотропної спазмолітичної активності нового похідного серед алкіламідів дигідрохінолін-3-карбонової кислоти — алкілкарбу, який синтезовано на кафедрі фармацевтичної хімії НФаУ під керівництвом професора І.В.Українця. У попередньо проведених дослідженнях встановлена виразна аналгетична активність сполуки і низький профіль токсичності. Результатами експериментів показано, що субстанція алкілкарб у дослідах *in vitro* на моделі ізольованого фрагменту грудної аорти щурів в умовах попередньої констрикції фенілефрином виявляє дилататорні властивості та володіє достатнім спазмолітичним ефектом у порівнянні з класичним спазмолітиком дротаверином. Сполука, що вивчалася, показала мінімальну дилататорну активність при концентрації 10^{-10} моль/л ($0,05 \pm 0,001$ мН) з максимумом при 10^{-2} моль/л ($0,11 \pm 0,0006$ мН). Показаник EC_{50} алкілкарбу при дослідженні спазмолітичної активності на ізольованій аорті щурів складає $7,29 \times 10^{-8} \pm 1,23 \times 10^{-8}$ моль/л.*

На теперішній час зберігає свою актуальність пошук ефективних спазмолітичних засобів для купірування больового синдрому [3]. Відомо, що хімічні речовини — похідні дигідрохінолін-3-карбонової кислоти фармакологічно багатогранні. Експериментальним шляхом була доведена протизапальна, аналгетична, діуретична та інші види активності цих речовин [4, 5]. Тому увага вчених постійно спрямована на пошук, фармакологічне вивчення та використання в медичній практиці нових, менш токсичних і більш ефективних лікарських засобів [7, 9]. На етапі скринінгової серії дослідів з вивчення аналгетичної активності 30 похідних алкіламідів дигідрохінолін-3-карбонової кислоти, синтезованих на кафедрі фармацевтичної хімії НФаУ під керівництвом д.х.н., проф. І.В.Українця для подальших досліджень була відібрана сполука під шифром АО-26 (умовна назва алкілкарб), яка виявила виразну аналгетичну активність і має низь-

кі параметри токсичності. Виходячи з цих обставин, було б доцільно вивчити інші фармакологічні властивості нової сполуки. Метою даного дослідження стало вивчення міотропної спазмолітичної активності алкілкарбу — представника алкіламідів дигідрохінолін-3-карбонової кислоти.

Матеріали та методи

Вивчення скорочувальної активності судин гладеньких м'язів здійснювали на сегментах грудної аорти щурів обох статей масою 180-200 г. Тварини забивались шляхом цервікальної дислокації. Протягом експерименту з тваринами поводитися згідно з Міжнародними принципами Європейської конвенції про захист хребетних тварин, яких використовують для експериментів та інших наукових цілей (Страсбург, 18.03.1986). Беручи до уваги те, що аорта щура у вихідному стані володіє недостатньо виразним базальним тонусом, дослідження дилататорних реакцій проводилися на фоні по-

переднього скорочення фенілефрином у концентрації 10^{-6} моль/л. Отриманий рівень тонусу приймався за вихідний, а всі судинні реакції змінювалися відносно даного рівня ізометричного напруження гладеньком'язових клітин. Реєструємою реакцією тест-об'єкту вважалася сила, з якою пригнічувалася скоротлива відповідь, викликана фенілефрином. Досліджувани препарати у зростаючій концентрації в діапазоні від 10^{-10} - 10^{-2} в стандартному розчині з додаванням фенілефрину поміщалися у змінні ємкості, звідки перистальтичним насосом подавалися безпосередньо у робочу камеру при швидкості потоку 1,5 мл/хв [1]. Необхідна концентрація в робочій камері встановлювалася протягом 1-2 с. Відпрацьований розчин відкачувався другим перистальтичним насосом з аналогічною швидкістю потоку. Для побудови кривих доза-ефект використовувалася низка послідовних концентрацій (10^{-10} - 10^{-2}) для кожного з препаратів [6, 8]. Тривалість експозиції для кожної з концентрацій складала 3-5 хвилин. В якості критерію активності грудної

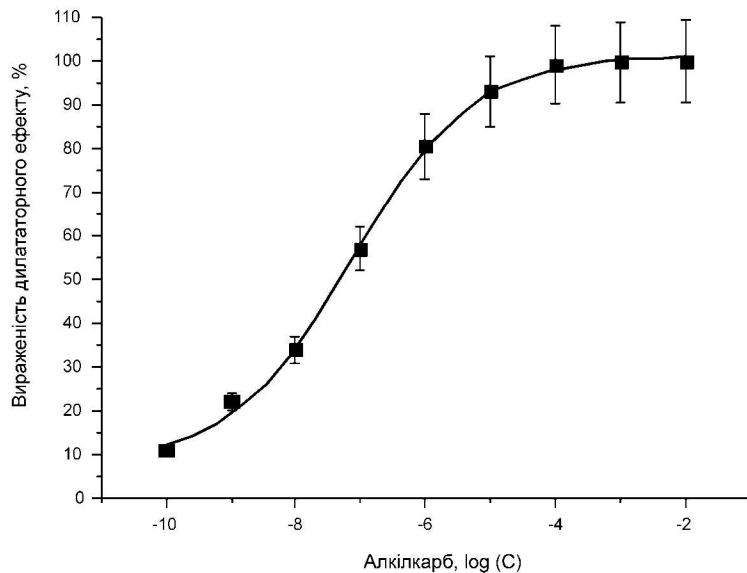


Рис. 1. Дилаторна активність алкілкарбу на гладеньком'язових клітинах грудної аорти передскорочених фенілефрином (10^{-6} моль/л)

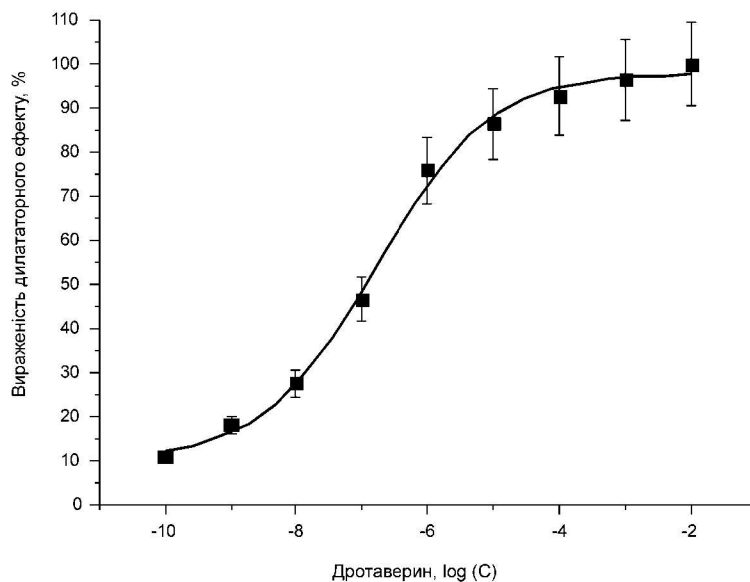


Рис. 2. Дилаторна активність дроптаверину на гладеньком'язових клітинах грудної аорти передскорочених фенілефрином (10^{-6} моль/л)

Таблиця

Вплив спазмолітиків на дилаторну активність м'язових клітин грудної аорти щурів ($M \pm m$), $n = 12$

Препарат	E_{max} , %	EC_{50} , моль/л	P
Дротаверин	100	$1,63 \times 10^{-8} \pm 0,39 \times 10^{-8}$	<0,05
Алкілкарб	100	$7,29 \times 10^{-8} \pm 1,23 \times 10^{-8}$	<0,05

Примітки:

1) E_{max} — % максимального ефекту;

2) EC_{50} — концентрація лікарського засобу, яка викликає реакцію, що відповідає половині максимального ефекту.

аорти порівнювали площу під кривими рівних відрізків реєстрації скоротливої активності для кожної з концентрацій. Спазмолітична ефективність нової сполуки визначалась у порівнянні з класичним спазмолітиком дроптаверином за величиною спазмолітичного ефекту [2].

Результати та їх обговорення

Результати проведених досліджень свідчать про те, що субстанція алкілкарб виявляє дилаторні властивості (рис. 1). Сполука, що вивчалася, показала мінімальну дилаторну активність при концентрації 10^{-10} моль/л ($0,05 \pm 0,001$ мН) з максимумом при 10^{-2} моль/л ($0,11 \pm 0,0006$ мН). Концентрація, яка відображає половину максимального ефекту, складала $7,29 \times 10^{-8} \pm 1,23 \times 10^{-8}$ моль/л.

Наші дослідження показали, що для дроптаверину (рис. 2) діапазон концентрацій, що використовувався для побудови кривої доза-ефект знаходився в діапазоні від 10^{-10} до 10^{-2} моль/л. Спазмолітичний ефект починав проявлятися при концентрації 10^{-10} моль/л ($0,09 \pm 0,0005$ мН). Максимальне значення реєстрували при концентрації 10^{-2} моль/л ($0,11 \pm 0,0003$ мН), EC_{50} при цьому складала $1,63 \times 10^{-8} \pm 0,39 \times 10^{-8}$ моль/л.

Таким чином, субстанція алкілкарб володіє достатнім спазмолітичним ефектом у порівнянні з класичним спазмолітиком дроптаверином.

ВИСНОВКИ

1. В досліді *in vitro* на моделі ізольованого фрагменту грудної аорти щурів в умовах попередньої констрикції досліджено вплив нового похідного алкіламідів дигідрохінолін-3-карбонової кислоти в якості міотропного спазмолітичного засобу.

2. Субстанція алкілкарб, що вивчалася, знімала спазм судин, ініційований фенілефрином, на рівні препарату порівняння дроптаверину ($EC_{50}, 7,29 \times 10^{-8} \pm 1,23 \times 10^{-8}$ моль/л).

ЛІТЕРАТУРА

1. А. с. 1028315 СССР, МКИ А 61 В 5/10. Устройство для исследования реакций мышц / И.А.Назарук, С.А.Бернштейн, А.И.Соловьев и др. — № 1028315 А 61 В 5/10. Заявл.: 23.11.81. Оpubл.: 15.07.83. — Бюл. №26.
2. Машковский М.Д. Лекарственные средства. — 15 изд., перераб., испр. и доп. — М.: РИА “Новая волна”, 2008. — 1173 с.
3. Притула Т.П., Пупишева О.В., Короткий Ю.В. та ін. //Журн. орг. та фармац. хімії. — 2010. — Т. 8, вип. 1 (29). — С. 25-29.
4. Українець И.В., Моспанова Е.В., Березнякова Н.Л. и др. //Химия гетероцикл. соедин. — 2007. — №13 (486). — С. 1761-1920.
5. Українець И.В., Березнякова Н.Л., Паршиков В.И. и др. //Латвийский институт органического синтеза. Химия гетероциклических соединений. — 2008. — №2 (488). — С. 161-320.
6. Guedes D.N., Silva D.F., Barbosa-Filho J.M., Medeiros LA. //Braz. J. Med. Biol. Res. — 2004. — Vol. 37 (12). — P. 1881-1887.
7. Orita Y., Nakahama H. //Intern. Med. — 2000. — Vol. 37, №2. — P. 219-221.
8. Tirapelli C.R., Al-Khoury J., Bkaily G. et al. //J. Pharmacol. Exp. Ther. — 2006. — Jan; 316 (1). — P. 233-241.
9. Ukrainets I.V., Mospanova E.V., Bereznyakova N.L. et al. //Chemistry of Heterocyclic Compounds. — 2007. — Vol. 43, №12. — P. 1532-1539.

Адреса для листування: 61002, м. Харків,
вул. Мельникова, 12. Тел. (57) 706-30-99.
Національний фармацевтичний університет

Надійшла до редакції 12.09.2011 р.