

І. М. Подольський, С. Ю. Штриголь

Роль опіоїдергічної ланки антиноцицептивної системи в механізмі анагетичної дії атристаміну

Національний фармацевтичний університет, м. Харків

Ключові слова: 2-метил-3-(феніламінометил)-1Н-хінолін-4-он, атристамін, анагетична активність, тест теплової імерсії хвоста, адиктивний потенціал, абстиненція, налоксон

Лікарські засоби з групи антидепресантів широко застосовуються в медичній практиці з метою знеболання й належать до так званих «ад'ювантних анагетиків» [1]. Звичайно, антидепресанти не чинять виразної антиноцицептивної дії як опіоїдні анагетики або нестероїдні протизапальні засоби (НПЗЗ) і не можуть конкурувати з ними за потужністю ефекту, але саме трициклічні антидепресанти разом з антиконвульсантами в більшості чинних керівництв та протоколів рекомендовано як засоби першої лінії за різних типів нейропатичного болю [2, 3].

Результати попередніх досліджень перспективного антидепресанту 2-метил-3-(феніламінометил)-1Н-хінолін-4-ону, що під лабораторною назвою «Атристамін» є об'єктом поглибленого фармакологічного вивчення, доводять анагетичні властивості цієї сполуки [4]. Показано, що в дозі 100 мг/кг атристамін у тесті теплової імерсії хвоста достовірно збільшує латентний період висмикування хвоста в мишей. Цей ефект розвивається досить повільно й є достатньо тривалим. Привертає увагу той факт, що на моделі вісцерального болю (оцтовокислі корчі) досліджувана сполука в аналогічній дозі взагалі не чинить знеболювальної дії.

Сьогодні поряд з антидепресивною активністю встановленими є антиамнестичні, антигіпоксичні, актопротекторні та церебропротекторні властивості атристаміну [5–10]. Отже, доведена знеболювальна дія продовжує низку додаткових фармакологічно корисних рис досліджуваної сполуки. Зазначені фармакологічні властивості є клінічно

цінними в терапії депресивних розладів і коморбідних захворювань.

Дослідження механізмів антиноцицептивної дії є обов'язковим і важливим етапом вивчення фармакологічних властивостей хімічної сполуки, що виявила знеболювальний ефект. Опіоїдергічна ланка антиноцицептивної системи є однією з найважливіших систем контролю болю. Класичним і, вочевидь, найважливішим аспектом трансдукції сигналу опіоїдних рецепторів є їхня здатність модулювати активність калієвих та кальцієвих каналів, що зменшує збудливість нейронів і викликає анагезію [11]. Також важливими ланками антиноцицептивної системи є норадренергічна [12], серотонінергічна [13], холінергічна [14] та ГАМК-ергічна [15], які часто беруть участь у механізмі анагетичної дії антидепресантів. Але участь опіоїдергічних механізмів у цій дії залишається недостатньо вивченою.

Мета дослідження – з'ясувати в експерименті роль опіоїдергічної системи в механізмі знеболювального ефекту атристаміну та оцінити можливий адиктивний потенціал досліджуваної сполуки.

Матеріали та методи. *Експериментальні тварини.* У дослідях використано 56 білих статевозрілих мишей-самців масою 18–25 г, яких утримували в стандартних умовах виварію Центральної науково-дослідної лабораторії Національного фармацевтичного університету за природного світлового режиму «день-ніч» з вільним доступом до води та їжі. Експерименти проводили відповідно до Європейської конвенції з питань захисту тварин, що використовуються для експериментальної та іншої наукової мети [16].

Хімічні сполуки та реактиви. В експерименті використовували атристамін (2-метил-3-(феніламінометил)-1Н-хінолін-4-он), синтезований на кафедрі медичної хімії Національного фармацевтичного

університету, та налоксон (Налоксон-ЗН, серія 04661016, ТОВ «Здоров'я народу», Україна) у вигляді 0,04 % розчину для ін'єкцій.

Атристамін (100 мг/кг) вводили тваринам внутрішньошлунково (в/ш) за допомогою спеціального атравматичного зонда у вигляді тонкодисперсної водної суспензії, стабілізованої Твіном-80. Антагоніст опіоїдних рецепторів налоксон вводили внутрішньоочеревинно (в/о) у дозі 5 мг/кг [17].

Препарати порівняння специфічної знеболювальної дії в дослідженні не використовували, оскільки в попередніх дослідженнях [4] встановлено, що атристамін (100 мг/кг) на моделі соматичного болю (теплова імерсія хвоста) не поступається за анальгетичним ефектом метамізолу натрію (500 мг/кг) та перевершує відомий антидепресант іміпрамін (25 мг/кг).

Дизайн експерименту. Дослідження планували в два етапи:

I етап – вивчення участі опіоїдєргічної ланки антиноцицептивної системи в реалізації анальгетичного ефекту атристаміну на моделі теплової імерсії хвоста мишей шляхом фармакологічного аналізу з використанням антагоніста опіоїдних рецепторів налоксону;

II етап – оцінка адиктивного потенціалу досліджуваної сполуки в разі підтвердження участі опіоїдєргічної системи в механізмі розвитку анальгезії на попередньому етапі.

I етап. Модель соматичного болю (теплова імерсія хвоста) [18] обрана, оскільки саме на ній і були вперше доведені антиноцицептивні властивості атристаміну [4]. Для цього етапу тварини випадковим чином були розподілені на такі групи по 8 тварин у кожній:

I – група інтактного контролю, тваринам якої вводили внутрішньошлунково (в/ш) ізотонічний розчин у розрахунок 0,1 мл/10 г маси тіла;

II – група, тварини якої одержували атристамін в/ш у дозі 100 мг/кг;

III – група, тварини якої одержували налоксон в/о у дозі 5 мг/кг;

IV – група, тварини якої одержували атристамін (100 мг/кг в/ш) через 30 хв після в/о введення налоксону в дозі 5 мг/кг.

Тест теплової імерсії ґрунтується на спінальному флексорному рефлексі шляхом активації С-волокон полімодальних ноцицепторів, минаючи терморекцептори, у відповідь на занурення кінчика хвоста в гарячу воду (+ 60 °С) [18]. Реєстрували латентний час висмикування хвоста (у секундах), збільшення якого пропорційне знеболювальній дії. Дослідження проводили в п'яти часових точках з інтервалом 30 хв, починаючи через 1 год після введення сполук.

II етап. Адиктивний потенціал атристаміну визначали в мишей, яким його вводили в/ш у дозі 100 мг/кг протягом 14 днів за комбінованим варіантом експерименту, як описано в [19], що поєднує можливість виявлення як спонтанної (внаслідок неотримання чергової дози речовини), так і налоксон-індукованої абстиненції. Ознаками розвитку абстинентного синдрому [20] вважали: стрибки, струшування «мокрого собаки», стрімку втрату маси тіла, скрегіт зубами, порушення пози, спробу втечі, пілоерекцію, диспноє, діарею, птоз, писк, «корчі», зміни показників тесту відкритого поля, порушення координації рухів і тону м'язів у ротарод-тесті. Реєстрацію показників мишей у тесті відкритого поля та ротарод-тесті виконували двічі: через 24 год після 12-го введення, тобто безпосередньо перед передостаннім (13-м) введенням атристаміну (дослід А), а також наступної доби – через 1 год після останнього (14-го) введення та ін'єкції налоксону (дослід Б).

Для цього етапу тварини випадковим чином були розподілені на 3 групи:

I – група контролю за габітуацією (для виявлення впливу феномена звикання на досліджувані показники), миші якої одержували в/ш ізотонічний розчин у розрахунок 0,1 мл/10 г маси тіла протягом усього експерименту, n = 8;

II – група контролю за ефектами налоксону (для виявлення власних нейротропних та поведінкових ефектів антагоніста опіоїдних рецепторів згідно з рекомендаціями [19]), тваринам якої протягом 13 діб вводили ізотонічний розчин в/ш, а на 14 добу – додатково налоксон в/о у дозі 5 мг/кг, n = 8;

III – група мишей, які протягом 13 діб одержували атристамін в/ш у дозі 100 мг/кг, а на 14 добу через 30 хв після останнього введення досліджуваної сполуки додатково отримувала налоксон в/о у дозі 5 мг/кг, n = 8.

Статистична обробка результатів. Результати обробляли статистично з використанням програмного забезпечення «STATISTICA® 10.0». Достовірність міжгрупових відмінностей встановлювали за допомогою параметричного t-критерію Ст'юдента за нормального розподілу та непараметричного U-критерію Манна-Уїтні в разі його відсутності [21], або за кутовим перетворенням Фішера при обліку результатів в альтернативній формі. Статистично значущими вважали результати за $p < 0,05$.

Результати та їх обговорення. Роль опіоїдних рецепторів у реалізації знеболювальної дії атристаміну на моделі теплової імерсії хвоста у мишей визначали, блокуючи їх налоксоном [22]. Отримані результати наведено в таблиці 1. Атристамін, як і в попередніх дослідженнях [4], продемонстрував значущий аналгетичний ефект протягом усього часу спостереження. Навіть через 60 хв під впливом атристаміну латентний час висмикування хвоста достовірно подовжився на 78,7 % ($p < 0,01$). Налоксон *per se* не вплинув на больову чутливість.

Як видно з таблиці 1, налоксон повністю усував аналгетичний ефект атристаміну, що свідчить про участь опіоїддергічних механізмів у знеболювальній дії сполуки на моделі соматич-

ного болю. Більш того, у разі сумісного застосування атристаміну та налоксону спостерігали виразну тенденцію до скорочення часу висмикування хвоста, особливо в останні часові точки: на 34,5 % через 150 хв ($p = 0,093$) і на 41,2 % через 180 хв ($p = 0,064$) відносно контрольної групи. Цей факт за умов досліду може свідчити на користь більш складних взаємодій між атристаміном та опіоїддергічною системою.

Таким чином, повна відсутність знеболювальної дії атристаміну в групі тварин, що отримувала досліджувану сполуку сумісно з налоксоном, на моделі теплової імерсії хвоста в мишей підтвердила участь опіоїддергічної ланки антиноцицептивної системи в реалізації аналгетичного ефекту.

Після доведення участі опіоїдних рецепторів у розвитку знеболювальної дії досліджуваної сполуки обов'язковим етапом є оцінка адиктивного потенціалу, оскільки для багатьох речовин, що взаємодіють у тому числі з μ -підтипом рецепторів, описана здатність викликати розвиток абстинентного синдрому спонтанно або після індукції відповідними антагоністами [11].

Другий етап був присвячений дослідженню здатності атристаміну за умов курсового введення (14 діб) викликати залежність, маркерами якої було обрано зміни стану тварин та показників тесту відкритого поля, а також порушення координації рухів і м'язового тону як у разі неотримання чергової дози, так і за введення налоксону на тлі дії досліджуваної сполуки.

Таблиця 1

Аналгетична активність (тривалість латентного періоду, с) атристаміну й налоксону *per se* та їхньої комбінації на моделі теплової імерсії хвоста в мишей ($M \pm m$, n = 8)

Група тварин	Час дослідження, хв				
	60	90	120	150	180
Інтактний контроль	1,69 ± 0,15	1,81 ± 0,34	1,45 ± 0,21	1,48 ± 0,26	1,66 ± 0,33
Атристамін, 100 мг/кг	3,02 ± 0,55**/\$	5,06 ± 2,40*/\$\$	5,13 ± 1,60**/\$\$	4,34 ± 1,21*/\$\$	8,02 ± 3,38*/\$\$
Налоксон, 5 мг/кг	1,85 ± 0,31	1,99 ± 0,31	1,54 ± 0,16	1,34 ± 0,18	1,26 ± 0,07
Налоксон, 5 мг/кг + Атристамін, 100 мг/кг	1,62 ± 0,27	1,24 ± 0,12	1,14 ± 0,07	0,97 ± 0,12	0,97 ± 0,10

Примітка. *, **Достовірні відмінності з контролем, $p < 0,05$ та $p < 0,01$ відповідно; \$, \$\$достовірні відмінності з групою, що одержувала одночасно атристамін і налоксон, $p < 0,05$ та $p < 0,01$ відповідно.

На 13 добу перед передостаннім введенням сполук (дослід А) та на 14 добу після останнього введення речовин (дослід Б) тварин зважували, вміщували в окремі прозорі контейнери й спостерігали за ними протягом 30 хв з метою виявлення змін загального стану, після чого досліджували в тесті відкритого поля та ротарод-тесті [19]. Наприкінці експерименту кожну тварину повторно зважували.

Як показано в таблиці 2, «домінантні» ознаки абстиненції, до яких відносять стрибки та стрімке зменшення маси тіла, були відсутні в усіх групах тварин як у досліді А, так і в досліді Б. Більшість інших («рецидивних») ознак також не було помічено. Виключення становили поодинокі здригання голови та розвиток блефароптозу або напівптозу в деяких тварин у групі контролю ефектів налоксону та групі атристаміну в досліді Б. Але це цілком пояснюється власними ефектами налоксону [19].

Як видно з таблиці 3, курсове введення атристаміну не вплинуло на показники тварин у тесті відкритого поля безпосередньо перед передостаннім (13-м) введенням (дослід А), що

доводить відсутність абстинентного синдрому в разі неотримання чергової дози речовини.

Привертають увагу показники тварин у тесті відкритого поля після останнього введення речовин – дослід Б (табл. 3). Дизайн експерименту дозволив виявити, що зниження показників у повторному досліді більш ніж на третину (-35,7 %, $p < 0,01$) обумовлено габітуацією тварин. У групі контролю ефектів налоксону спостерігали додаткове зниження показників активності тварин (-44,3 %, $p < 0,01$), що узгоджується з даними літератури стосовно власних депримуєчих ефектів антагоніста опіоїдних рецепторів [19]. Показники групи атристаміну за повторного дослідження мали найбільшу динаміку зниження (-59,7 %, $p < 0,001$). Цей факт разом з тенденцією до скорочення часу висмикування хвоста на моделі соматичного болю (табл. 1) може свідчити про складні фармакодинамічні взаємодії між атристаміном і налоксоном, що, ймовірно, виходять за межі опіоїдєргічної системи.

Результати ротарод-тесту свідчать, що порушень м'язового тону та коор-

Таблиця 2

Оцінка специфічних ознак, характерних для абстинентного синдрому в мишей

Ознака	Кількість тварин у групі, що мали ознаку, абс./%					
	Дослід А – перед передостаннім (13-м) введенням речовин, n = 8			Дослід Б – після останнього (14-го) введення речовин, n = 8		
	Контроль габітуації (12×ізотон. розчин, в/ш)	Контроль ефектів налоксону (12×ізотон. розчин, в/ш)	12× Атристамін, 100 мг/кг, в/ш	Контроль габітуації (14×ізотон. розчин, в/ш)	Контроль ефектів налоксону (14×ізотон. розчин, в/ш + налоксон, 5 мг/кг, в/о)	14× Атристамін, 100 мг/кг, в/ш + налоксон, 5 мг/кг, в/о
Сtribки	0/0 %	0/0 %	0/0 %	0/0 %	0/0 %	0/0 %
Зменшення маси тіла	0/0 %	0/0 %	0/0 %	0/0 %	0/0 %	0/0 %
Здригання голови	0/0 %	0/0 %	0/0 %	0/0 %	2/25 %*	1/12,5 %
Блефароптоз або напівптоз	0/0 %	0/0 %	0/0 %	0/0 %	4/50 %**	4/50 %**

Примітка. *** $p < 0,05$ та $p < 0,01$ відносно показників групи контролю габітуації за кутовим перетворенням Фішера.

Показники поведінки мишей у тесті відкритого поля після курсового введення атристаміну за умов моделювання спонтанної та налоксон-індукованої абстиненції

Показник	Дослід	Група, кількість тварин		
		Контроль габітуації, n = 8	Контроль ефектів налоксону, n = 8	Група атристаміну, n = 8
<i>I. Локомоторна активність</i>				
Перетнуто квадратів	A	54,0 ± 5,4	44,9 ± 6,0	44,9 ± 2,9
	B	35,1 ± 3,5* (-35,0 %)	26,0 ± 3,6* (-42,1 %)	19,4 ± 3,9*** (-56,8 %)
<i>II. Орієнтовно-дослідницька активність</i>				
Кількість стійок	A	13,1 ± 1,9	3,5 ± 0,8	8,8 ± 2,6
	B	8,3 ± 1,4 (-36,6 %)	3,1 ± 1,0 (-11,4 %)	3,2 ± 0,9* (-63,6 %)
Обстежено отворів	A	44,5 ± 3,8	44,0 ± 4,7	38,4 ± 4,8
	B	28,4 ± 4,9* (-36,2 %)	22,2 ± 3,7** (-49,5 %)	13,9 ± 4,1** (-63,8 %)
Сума	A	57,7 ± 4,7	47,5 ± 4,8	47,1 ± 3,8
	B	36,6 ± 4,5* (-36,6 %)	25,4 ± 3,9** (-46,5 %)	17,1 ± 4,9*** (-63,7 %)
<i>III. Вегетативний супровід емоційних реакцій</i>				
Болюси	A	0,6 ± 0,4	0,1 ± 0,1	1,1 ± 0,7
	B	0,3 ± 0,3	0,8 ± 0,4	1,0 ± 0,4
Уринації	A	0,1 ± 0,1	0,3 ± 0,2	0,1 ± 0,1
	B	0	0	0
Грумінг	A	1,1 ± 0,5	0,9 ± 0,7	0,8 ± 0,3
	B	1,0 ± 0,5	0	0,4 ± 0,2
Сума	A	1,9 ± 0,7	1,3 ± 0,8	2,0 ± 0,9
	B	1,3 ± 0,5	0,8 ± 0,4	1,4 ± 0,4
<i>Сума всіх активностей</i>				
I + II + III	A	113,5 ± 9,2	93,6 ± 8,1	94,0 ± 2,9
	B	73,0 ± 6,8** (-35,7 %)	52,1 ± 7,2** (-44,3 %)	37,9 ± 8,5*** (-59,7 %)

Примітка. *, **, ***Достовірні відмінності з показником досліджу A; $p < 0,05$, $p < 0,01$, $p < 0,001$ відповідно. Дослід A – через 24 год після 12-го введення речовин, перед передостаннім (13-м); дослід B – після останнього (14-го) введення речовин.

динації рухів у піддослідних тварин не спостерігали ні в досліді A, ні в досліді B (табл. 4).

Таким чином, за сукупністю отриманих результатів можна констатувати, що перспективний антидепресант атристамін, який виявляє аналгетичні властивості, адиктивного потенціалу не має.

Висновки

1. На моделі соматичного болю в мишей (теплова імерсія хвоста) підтверджено участь опіоїдергічної ланки антиноцицептивної системи в реалізації знеболювальної дії атристаміну, оскільки налоксон повністю усував аналгетичний ефект досліджуваної сполуки.

Показники ротарод-тесту після курсового введення атристаміну та проби з налоксоном

Час падіння	Кількість мишей, що впали зі стрижня, абс./%					
	Дослід А – перед передостаннім (13-м) введенням речовин, n = 8			Дослід Б – після останнього (14-го) введення речовин, n = 8		
	Контроль габітуації (12×ізотон. розчин, в/ш)	Контроль ефектів налоксону (12×ізотон. розчин, в/ш)	12× Атристамін, 100 мг/кг, в/ш	Контроль габітуації (14×ізотон. розчин, в/ш)	Контроль ефектів налоксону (14×ізотон. розчин, в/ш + налоксон, 5 мг/кг, в/о)	14× Атристамін, 100 мг/кг, в/ш + налоксон, 5 мг/кг, в/о
До 1 хв	0/0 %	1/12,5 %	1/12,5 %	1/12,5 %	2/25,0 %	0/0 %
До 2 хв	1/12,5 %	2/25,0 %	2/25,0 %	3/37,5 %	3/37,5 %	2/25,0 %
До 3 хв	3/37,5 %	4/50,0 %	3/37,5 %	5/62,5 %	5/62,5 %	5/62,5 %
До 5 хв	5/62,5 %	5/62,5 %	5/62,5 %	6/75,0 %	7/87,5 %	7/87,5 %

2. Доведено відсутність адиктивного потенціалу атристаміну за курсового введення (14 діб) у дозі 100 мг/кг як на моделі спонтанної абстиненції внаслідок неотримання чергової дози, так і за умов індукції абстинентного синдрому налоксоном.

- Khan M. I. A. Opioid and adjuvant analgesics: compared and contrasted / M. I. A. Khan, D. Walsh, N. Brito-Dellan // The American journal of hospice & palliative care. – 2011. – V. 28, № 5. – P. 378–383.
- Antidepressants and pain / J. A. Mico, D. Ardid, E. Berrocoso, A. Eschaliere // Trends in pharmacological sciences. – 2006. – V. 27, № 7. – P. 348–354.
- Gilron I. Neuropathic pain: principles of diagnosis and treatment / I. Gilron, R. Baron, T. Jensen // Mayo Clinic proceedings. – 2015. – V. 90, № 4. – P. 532–545.
- Podolsky I. The analgesic properties of a promising antidepressant – 2-methyl-3-(phenylaminomethyl)-1H-quinolin-4-one / I. Podolsky, S. Shtrygol' // The Pharma Innovation Journal. – 2017. – V. 6, № 8. – P. 156–160.
- 2-Метил-3-феніламінометилхінолін-4-он – потенціальний антидепресант з ноотропними властивостями / С. Ю. Штрыголь, В. А. Зубков, І. Н. Подольський, І. С. Гриценко // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2012. – Т. 75, № 4. – С. 7–9.
- Антигіпоксична активність 2-метил-3-феніламінометилхінолін-4-ону – перспективного антидепресанта з ноотропними властивостями / І. М. Подольський, С. Ю. Штрыголь, В. Ф. Осташко, Н. В. Бездітко // Український біофармацевтичний журнал. – 2013. – № 2 (25). – С. 46–49.
- Подольський І. М. Вплив перспективного антидепресанта з ноотропними властивостями 2-метил-3-феніламінометилхінолін-4-ону на фази пам'яті / І. М. Подольський, С. Ю. Штрыголь, І. С. Гриценко // Український журнал клінічної та лабораторної медицини. – 2013. – Т. 8, № 4. – С. 104–107.
- Podolsky I. M. Neuroprotective activity of 2-methyl-3-phenylaminomethylquinolin-4-one in experimental traumatic brain injury in rats / I. M. Podolsky, S. Yu. Shtrygol' // Journal of Chemical and Pharmaceutical Research. – 2015. – V. 7, № 4. – P. 518–524.
- Подольський І. М. Експериментальне дослідження церебропротекторного впливу 2-метил-3-феніламінометилхінолін-4-ону на морфологічні порушення у структурах головного мозку щурів після черепно-мозкової травми / І. М. Подольський, С. Ю. Штрыголь, Ю. Б. Лар'яновська // Фармаком. – 2015. – № 2. – С. 68–76.
- Подольський І. М. Дозозалежність ефектів перспективного антидепресанта з ноотропними властивостями 2-метил-3-(феніламінометил)-1H-хінолін-4-ону / І. М. Подольський, С. Ю. Штрыголь // Клінічна фармація. – 2016. – Т. 20, № 4 – С. 46–51.
- Al-Hasani R. Molecular Mechanisms of Opioid Receptor-Dependent Signalling and Behaviour / R. Al-Hasani, M. K. Bruchas // Anesthesiology. – 2011. – V. 115, № 6. – P. 1363–1381.
- Assessment of mechanisms involved in antinociception produced by the alkaloid caulerpine / L. H. A. Cavalcante-Silva, M. A. P. Falcão, A. C. S. Vieira [et al.] // Molecules. – 2014. – V. 19, № 9. – P. 14699–14709.

13. Jeong C. Y. Roles of serotonin receptor subtypes for the antinociception of 5-HT in the spinal cord of rats / C. Y. Jeong, J. I. Choi, M. H. Yoon // *European journal of pharmacology*. – 2004. – V. 502, № 3. – P. 205–211.
14. Nemirovsky A. Cholinergic mechanisms and antinociception / A. Nemirovsky, D. Niv // *Current Pain and Headache Reports*. – 1997. – V. 1, № 1. – P. 10–22.
15. Sawynok J. GABAergic mechanisms in antinociception / J. Sawynok // *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*. – 1984. – V. 8, № 4. – P. 581–586.
16. European convention for the protection of vertebrate animals used for experimental and other scientific purpose : Council of Europe. – Strasbourg, 1986. – 52 p.
17. Loss of Antinociception Induced by Naloxone Benzoylhydrazone in Nociceptin Receptor-Knockout Mice / Y. Noda, T. Mamiya, T. Nabeshima [et al.] // *Journal of Biological Chemistry*. – 1998. – V. 278, № 29. – P. 18047–18051.
18. Vogel H. *Drug Discovery and Evaluation: Pharmacological Assays* / H. Vogel. – Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag, 2008. – 2068 p.
19. Штриголь С. Ю. Поведінкові та нейротропні ефекти налоксону у мишей / С. Ю. Штриголь, І. М. Подольський, Д. П. Каврайський / *Клінічна фармація*. – 2017. – Т. 21, № 3. – С. 29–34.
20. Morgan M. M. Analysis of opioid efficacy, tolerance, addiction and dependence from cell culture to human / M. M. Morgan, M. J. Christie // *British Journal of Pharmacology*. – 2011. – V. 164, № 4. – P. 1322–1334.
21. Реброва О. Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA / О. Ю. Реброва. – 3-е изд. – Москва : МедиаСфера, 2006. – 312 с.
22. Sawynok J. On the specificity of naloxone as an opiate antagonist / J. Sawynok, C. Pinsky, F. S. LaBella // *Life Sciences*. – 1979. – V. 25, № 19. – P. 1621–1631.

І. М. Подольський, С. Ю. Штриголь

Роль опіоїдергичної ланки антиноцицептивної системи в механізмі анальгетичної дії атристаміну

Результати попередніх досліджень перспективного антидепресанта 2-метил-3-(феніламінометил)-1Н-хінолін-4-ону, що під лабораторною назвою «Атристамін» є об'єктом поглибленого фармакологічного вивчення, доводять анальгетичні властивості цієї сполуки. Оскільки опіоїдергична ланка антиноцицептивної системи є однією з найважливіших систем контролю за болем, дослідження участі опіоїдних рецепторів у механізмі знеболювальної дії речовини, що її виявляє, є обов'язковим.

Мета дослідження – з'ясувати в експерименті роль опіоїдергичної системи в механізмі знеболювального ефекту атристаміну та оцінити можливий адиктивний потенціал досліджуваної сполуки.

Дослідження виконано в два етапи: на першому – визначали участь опіоїдергичної ланки антиноцицептивної системи в реалізації анальгетичного ефекту атристаміну на моделі теплової імерсії хвоста мишей шляхом фармакологічного аналізу з використанням антагоніста опіоїдних рецепторів налоксону, на другому – оцінювали адиктивний потенціал досліджуваної сполуки.

Результати першого етапу досліджень показали, що налоксон повністю усуває анальгетичний ефект атристаміну, що свідчить про участь опіоїдергичних механізмів у знеболювальній дії сполуки на моделі соматичного болю.

Адиктивний потенціал атристаміну визначали в мишей, яким його вводили внутрішньощлунково в дозі 100 мг/кг протягом 14 днів, за комбінованим дизайном експерименту, що поєднує можливість виявлення як спонтанної (внаслідок неотримання чергової дози речовини), так і налоксон-індукованої абстиненції. За сукупністю отриманих результатів другого етапу дослідження доведено, що перспективний антидепресант атристамін, який виявляє анальгетичні властивості, адиктивного потенціалу не має.

Ключові слова: 2-метил-3-(феніламінометил)-1Н-хінолін-4-он, атристамін, анальгетична активність, тест теплової імерсії хвоста, адиктивний потенціал, абстиненція, налоксон

І. Н. Подольський, С. Ю. Штриголь

Роль опиоидергического звена антиноцицептивной системы в механизме аналгетического действия атристамина

Результаты предыдущих исследований перспективного антидепрессанта 2-метил-3-(фениламинметил)-1Н-хинолин-4-она, который под лабораторным названием «Атристамин» является объектом углубленного фармакологического изучения, доказывают аналгетические свойства этого соединения. Поскольку опиоидергическое звено антиноцицептивной системы является одной из важнейших систем контроля боли, исследование участия опиоидных рецепторов в механизме обезболивающего действия вещества, которое его проявляет, является обязательным.

Цель исследования – установить в эксперименте роль опиоидергической системы в механизме обезболивающего эффекта атристамина и оценить возможный аддиктивный потенциал исследуемого соединения.

Исследование выполнено в два этапа: на первом – определяли участие опиоидергического звена антиноцицептивной системы в реализации аналгетического эффекта атристамина на модели

тепловой иммерсии хвоста мышей путем фармакологического анализа с использованием антагониста опиоидных рецепторов налоксона, на втором – оценивали аддиктивный потенциал исследуемого вещества.

Результаты первого этапа исследований показали, что налоксон полностью устраняет анальгетический эффект атристамина, что свидетельствует об участии опиоидергических механизмов в обезболивающем действии вещества на модели соматической боли.

Аддиктивный потенциал атристамина определяли у мышей, которым его вводили внутривенно в дозе 100 мг/кг в течение 14 дней, с использованием комбинированного дизайна эксперимента, сочетающего возможность выявления как спонтанной (вследствие неполучения очередной дозы вещества), так и налоксон-индуцированной абстиненции. По совокупности полученных результатов второго этапа исследования доказано, что перспективный антидепрессант атристамин, который проявляет анальгетические свойства, аддиктивного потенциала не имеет.

Ключевые слова: 2-метил-3-(фениламинометил)-1Н-хинолин-4-он, атристамин, анальгетическая активность, тест тепловой иммерсии хвоста, аддиктивный потенциал, абстиненция, налоксон

I. M. Podolsky, S. Yu. Shtrygol'

The role of opioidergic mechanisms in analgesic action of atristamine

The results of previous studies of promising antidepressant 2-methyl-3-(phenylaminomethyl)-1H-quinolin-4-one, which under the lab name «atristamine» are the object of in-depth pharmacological study, prove the analgesic properties of this compound. Since the opioidergic part of the antinociceptive system is one of the most important system of pain control, the study of the involvement of opioid receptors in the mechanisms of analgesic action of the substance is mandatory.

The aim of the study – to determine in the experiment the role of the opioidergic system in the mechanism of the analgesic effect of atristamine and to estimate the possible addictive potential.

The study was carried out in two stages. At the first stage, the involvement of the opioidergic system in the analgesic effect of atristamine was determined in the tail immersion test in mice by pharmacological analysis using an antagonist of opioid receptors naloxone. The second stage was devoted to the estimation of the addictive potential of the substance under study.

The results of the first stage showed that naloxone completely negates the analgesic effect of atristamine. This fact proves the participation of opioidergic mechanisms in the analgesic effect of the substance on the somatic pain model.

The addictive potential of atristamine was estimated in mice treated with compound in the dose of 100 mg/kg intragastrically for 14 days. Special design of the experiment allowed us to detect both spontaneous and naloxone-induced abstinence. According to the results of the second stage of the experiment, it has been proved that promising antidepressant atristamine, which exhibits analgesic properties, has no addictive potential.

Key words: 2-methyl-3-(phenylaminomethyl)-1H-quinolin-4-one, atristamine, analgesic activity, tail immersion test, addictive potential, abstinence, naloxone

Надійшла: 5 листопада 2017 р.

Контактна особа: Подольський Ілля Миколайович, кандидат фармацевтичних наук, доцент, кафедра медичної хімії, Національний фармацевтичний університет, буд. 4, вул. Валентинівська, м. Харків, 61168. Тел.: + 38 0572 67 9204. Електронна пошта: ilya.podolsky@nuph.edu.ua