

С. И. Трутаев, С. Ю. Штрыголь, С. А. Гращенко

АНАЛЬГЕЗИРУЮЩЕЕ ДЕЙСТВИЕ ТАБЛЕТОК «ГЛИКОФА» НА МОДЕЛЯХ БОЛИ С РАЗЛИЧНЫМИ МЕХАНИЗМАМИ НОЦИЦЕПЦИИ И ЕГО МОДУЛЯЦИЯ АДРЕНОТРОПНЫМИ ПРЕПАРАТАМИ

Национальный фармацевтический университет, г. Харьков, Украина

Актуальной задачей остается создание новых анальгетиков с улучшенным профилем безопасности. ПАО «ХФЗ «Красная звезда» совместно с Национальным фармацевтическим университетом разработаны таблетки «Гликофа», содержащие зирилон (2,4-дихлорбензойной кислоты калиевая соль, обладающая высокой анальгетической и противовоспалительной активностью) и глицин, характеризующийся многогранным метаболическим действием (25 мг и 100 мг соответственно в 1 таблетке массой 300 мг). В тесте «горячая пластина» у мышей установлена анальгетическая активность таблеток «Гликофа», которые по выраженности превосходят натрия метамизол в дозе 50 мг/кг. Реализация этой активности связана с адренергическими механизмами, поскольку при сочетанном применении «Гликофы» с клонидина гидрохлоридом выраженность действия последнего изменяется, направленность изменений различна в зависимости от срока наблюдения, а при комбинации исследуемого препарата и пропранолола гидрохлорида анальгетическая активность снижается. На моделях ацетилхолиновых и уксуснокислых корчей у мышей таблетки «Гликофа» достоверно снижают выраженность проявлений болевой реакции, максимальный эффект наблюдается в дозах 60 и 120 мг/кг соответственно. Целесообразны дальнейшие исследования механизмов действия и сопутствующих эффектов таблеток «Гликофа».

Ключевые слова: зирилон (2,4-дихлорбензойной кислоты калиевая соль), глицин, синергизм, анальгезия, механизмы ноцицепции, клонидин, пропранолол, мыши.

ВВЕДЕНИЕ

Боль, существенно снижающая качество жизни и работоспособность, является одной из наиболее распространенных жалоб пациентов. Эффективность лечения хронической боли остается недостаточной, важным фактором при этом является безопасность фармакотерапии [1, 2].

Около 50% взрослого населения мира периодически испытывает головную боль, при этом наиболее часто возникает головная боль тензионного типа («головная боль напряжения») [3]. Большинство пациентов в этом случае использует анальгетики. Во многих странах препаратом первого выбора нередко является метамизол натрия, применение которого на сегодня ограничивают в связи с гематотоксичностью [4, 5]. Общеизвестен риск гепатотоксичности при передозировке широко используемого парацетамола (является причиной большинства случаев острой печеночной недостаточности при отравлениях) [6]. Поэтому остается актуальным создание новых препаратов анальгетического действия, в т.ч. комбинированных, с высокой степенью безопасности. В этом аспекте интере-

сен зирилон (2,4-дихлорбензойной кислоты калиевая соль), обладающий выраженной анальгетической и противовоспалительной активностью, превосходящий по терапевтическому индексу метамизол натрия и диклофенак натрия [7]. Предложена комбинация 2,4-дихлорбензойной кислоты калиевой соли с кофеином и карбамазепином для лечения мигрени [8, 9]. ПАО «ХФЗ «Красная звезда» созданы таблетки «Долосан Форте®», объединившие зирилон со спазмолитиками и обладающие высокой эффективностью и безопасностью (в т.ч. отсутствием гепато- и гастротоксичности, а также существенного влияния на эритропоз при длительном введении) [10, 11]. Разработаны также таблетки для сублингвального применения «Гликофа», в состав которых входит зирилон (25 мг в 1 табл.) и глицин (100 мг в 1 табл.). При их сублингвальном применении можно ожидать дополнения быстро развивающегося анальгетического эффекта зирилона нейрорепроторным, антистрессовым, седативным действиями, присущими глицину, а также его благоприятными метаболическими эффектами [12, 13]. Кроме того, в последнее время возрастает интерес к гли-

цинергической нейротрансмиссии как мишени потенциальных анальгетиков [14].

Глицинергические механизмы участвуют в подавлении ноцицептивных сигналов на уровне спинного мозга. В частности, глицинергические, а также ГАМК-ергические тормозные постсинаптические потенциалы регистрируют в нейронах *substantia gelatinosa* при активации α_1 -адренергических нисходящих путей [15]. В дорсальных комиссуральных нейронах крестцовой части спинного мозга крыс норадренергическая стимуляция (с вовлечением α_2 -рецепторов) модулирует ноцицептивные сигналы, усиливая глицинергические реакции через каскад внутриклеточных реакций с участием цАМФ [16].

Цель настоящего исследования – оценить анальгетическую активность таблеток «Гликофа» в условиях различных механизмов формирования боли.

Задачи исследования:

1. Определить влияние таблеток «Гликофа» на преимущественно центральные механизмы ноцицепции в условиях теста «горячая пластина» у мышей.

2. Оценить возможное участие α - и β -адренергических механизмов в антиноцицептивном действии исследуемого препарата в условиях теста «горячая пластина».

3. Установить влияние таблеток «Гликофа» на периферическую ноцицептивную систему на моделях ацетилхолиновых и уксуснокислых корчей у мышей.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Эксперименты проведены на интактных рандомбредных мышах-самцах возрастом 3,5–4 мес (масса тела 20 ± 2 г), содержащихся в виварии ЦНИЛ НФаУ в стандартных условиях (контролируемая температура и влажность воздуха, доступ к пище и воде *ad libitum*), в соответствии со стандартными операционными процедурами ЦНИЛ НФаУ, с соблюдением требований Директивы Европейского Парламента и Совета Европейского Союза по охране животных, используемых в научных целях.

Центральные механизмы анальгетического действия изучали на модели «горячая пластина» с использованием термостабируемой водяной бани. Скорость реакции мышей на раздражитель (подпрыгивание,

облизывание или встряхивание задней конечности) регистрировали в секундах на пластине с температурой $+52^\circ\text{C}$. Для минимизации риска повреждений тканей время нахождения на пластине ограничивали 20–30 с. Животные были рандомизированы по исходному значению латентного периода (ЛП), который определяли дважды, рассчитывая среднее значение. Мышей, у которых ЛП превышал 8 с, в опыт не включали [17]. После введения исследуемых препаратов в динамике (через 30, 60, 120 и 180 мин) оценивали изменения болевого порога, рассчитывали площадь под кривой (AUC, с/3 ч) с помощью программы «MedCalc». Эффективность таблеток «Гликофа» (ПАО «ХФЗ «Красная звезда») оценивали в дозе 60 мг/кг по таблеточной массе, что соответствует дозе зириллона 5 мг/кг, в которой он проявляет наиболее выраженный анальгетический эффект в составе комбинированного препарата «Долосан Форте®» [10], а также соотносится с разовой дозой одна таблетка для человека (пересчет с использованием коэффициентов видовой чувствительности [17] приводит к результату 356 мг таблеточной массы для человека (масса тела 70 кг)). В качестве препарата сравнения использован классический анальгетик натрия метамизол (таблетки «Анальгин-Дарница», ЧАО «Фармацевтическая фирма «Дарница») в дозе, эффективной в эксперименте [18].

На модели «горячая пластина» оценивали вовлечение α_2 - и β -адренергических процессов в реализацию действия таблеток «Гликофа», используя препараты с известными механизмами анальгетической активности – α_2 -адреномиметик клонидина гидрохлорид («Клофелин-Дарница», ЧАО «Фармацевтическая фирма «Дарница», Украина) и β -адреноблокатор пропранолола гидрохлорид (ООО «Фармацевтическая компания «Здоровье», Украина), которые вводили *per se* или в комбинации с таблетками «Гликофа». Пропранолола гидрохлорид вводили в дозе 4 мг/кг, клонидина гидрохлорид – в дозе 10 мкг/кг внутрибрюшинно. В этих дозах обеспечивается эффективное воздействие на адренорецепторы в эксперименте [19, 20]. Мышам группы модельной патологии (МП) вводили аналогичное количество воды для инъекций.

С учетом важности периферических механизмов в формировании боли при

хронических заболеваниях [2, 17], а также выраженных противовоспалительных свойств исследуемой субстанции зирилона [7, 10] и многогранной фармакодинамики глицина [12–14] было целесообразным оценить влияние таблеток «Гликофа» на периферическую ноцицептивную систему. Для этого использована модель ацетилхолиновых корчей, которую воспроизводили внутрибрюшинным введением 0,7% раствора ацетилхолина в дозе 0,2 мл на животное через 1 ч после внутрижелудочного введения исследуемых препаратов. Количество корчей регистрировали в течение 20 мин после введения альгогена. Как критерий анальгетической активности взято относительное уменьшение количества корчей на фоне исследуемых препаратов по сравнению с показателем группы МП [17]. В этой серии опытов использована дополнительная доза таблеток «Гликофа» – 30 мг/кг, а также препарат сравнения натрия метамизол в указанной выше дозе.

Уксуснокислые корчи моделировали внутрибрюшинным введением 0,67% раствора кислоты уксусной в дозе 0,1 мл на животное через 1 ч после внутрижелудочного введения исследуемых препаратов. Количество корчей регистрировали в течение 20 мин после введения альгогена. Анальгетическую активность оценивали как описано выше. В этой серии опытов использована дополнительная доза таблеток «Гликофа» – 120 мг/кг, а также натрия метамизол.

Результаты обрабатывали в программе Statistica 6.0. Данные представлены в виде $M (M_{min} \div M_{max})$, для оценки межгрупповых различий показателей использован метод Крускала-Уоллиса и критерий Манна-Уитни.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты, полученные на модели «горячая пластина», подтвердили существенную анальгетическую активность таблеток «Гликофа» (таблица 1).

Таблица 1. – Анальгетическое действие таблеток «Гликофа» и натрия метамизола на модели «Горячая пластина» у мышей, n=6

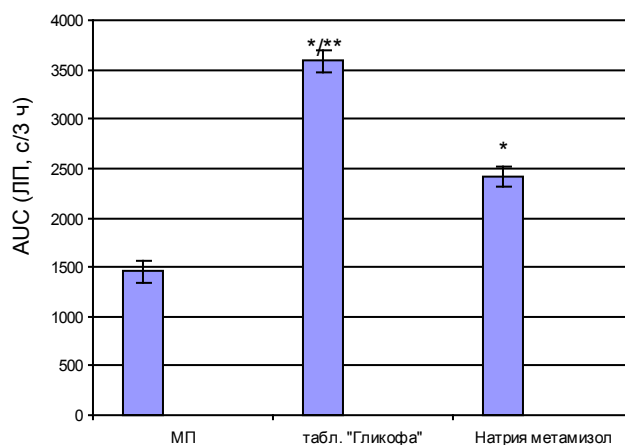
Группы	Латентный период реакции, с М (Min ÷ Max)				
	Исходный показатель	1 ч	1,5 ч	2 ч	3 ч
Модельная патология	6,2 (5,2÷7,3)	5,9 (2,6÷13)	12 (8,8÷15)	10 (5,9÷13)	6,4 (4,2÷7,8)
Натрия метамизол, 50 мг/кг	7,1 (5,5÷8,6)	10 (7,7÷12) $p_1=0,065$	27 (22÷38) $p_1=0,002$	15 (11÷17) $p_1=0,026$	10 (8,5÷13) $p_1=0,002$
Таблетки «Гликофа», 60 мг/кг	6,9 (4,3÷8,5)	21 (16÷29) $p_1=0,002$ $p_2=0,002$	35 (28÷45) $p_1=0,002$ $p_2=0,026$	19 (16÷28) $p_1=0,002$ $p_2=0,065$	18 (13÷23) $p_1=0,002$ $p_2=0,002$
Клонидина гидрохлорид, 10 мкг/кг	7,7 (5,3÷10)	31 (24÷44) $p_1=0,002$ $p_3=0,132$	35 (27÷50) $p_1=0,002$ $p_3=0,937$	22 (16÷30) $p_1=0,002$ $p_3=0,485$	26 (21÷32) $p_1=0,002$ $p_3=0,015$
Таблетки «Гликофа», 60 мг/кг + клонидина г/х, 10 мкг/кг	6,6 (3,8÷11)	17 (13÷21) $p_1=0,009$ $p_3=0,589$ $p_4=0,002$	30 (19÷40) $p_1=0,002$ $p_3=0,394$ $p_4=0,394$	33 (24÷40) $p_1=0,002$ $p_3=0,004$ $p_4=0,026$	20 (15÷23) $p_1=0,002$ $p_3=0,589$ $p_4=0,026$
Пропранолола г/х, 4 мг/кг	7,9 (5,0÷10)	17 (13÷25) $p_1=0,0087$ $p_3=0,2403$	28 (20÷35) $p_1=0,0022$ $p_3=0,1797$	26 (21÷38) $p_1=0,0022$ $p_3=0,0411$	23 (18÷31) $p_1=0,0022$ $p_3=0,1797$
Таблетки «Гликофа», 60 мг/кг + пропранолола г/х, 4 мг/кг	6,1 (2,9÷10)	12 (9,0÷15) $p_1=0,026$ $p_3=0,002$ $p_5=0,041$	26 (23÷38) $p_1=0,002$ $p_3=0,026$ $p_5=0,818$	18 (14÷25) $p_1=0,002$ $p_3=0,485$ $p_5=0,015$	14 (12÷20) $p_1=0,002$ $p_3=0,065$ $p_5=0,004$

Примечания: p_1 – уровень статистической значимости при сравнении с группой модельной патологии; p_2 – уровень статистической значимости при сравнении с группой, получавшей натрия метамизол; p_3 – уровень статистической значимости при сравнении с группой, получавшей таблетки «Гликофа»; p_4 – уровень статистической значимости при сравнении с группой, получавшей клонидина гидрохлорид; p_5 – уровень статистической значимости при сравнении с группой, получавшей пропранолола гидрохлорид (во всех случаях использован критерий Манна-Уитни).

Уже с 1 ч ЛП реакции на раздражение достоверно увеличивался по сравнению с группой МП, достигал максимальной выраженности через 1,5 ч и сохранялся на достаточно высоком уровне до конца периода наблюдений. В группе МП показатель ЛП колебался в достаточно узком диапазоне. Натрия метамизол также оказывал статистически значимый анальгетический эффект начиная с 1,5 ч наблюдения, однако таблетки «Гликофа» достоверно превосходили его по выраженности

действия во все сроки эксперимента, за исключением 2 ч.

По интегральному показателю AUC ЛП таблетки «Гликофа» достоверно превосходят препарат сравнения в 1,5 раза (рисунок 1). Эти результаты соответствуют известным данным об анальгетической активности субстанции зириллона (как *per se* [21], так и в комбинации со спазмолитиками [10]) и подтверждают, что эта активность проявляется и при сочетанном введении с глицином.



* – статистически значимые различия с показателем группы модельной патологии (критерий Манна-Уитни, $p < 0,05$); ** – статистически значимые различия с показателем группы, получавшей натрия метамизол (критерий Манна-Уитни, $p < 0,05$); ЛП – латентный период, с; МП – модельная патология.

Рисунок 1. – Выраженность анальгетической активности таблеток «Гликофа» и натрия метамизола по показателю AUC ЛП в тесте «горячая пластина»

Более того, известно, что глицин (при интрацеребровентрикулярном или интратекальном введении) [22] увеличивает ЛП реакции в тесте «горячая пластина», что связано с активацией глициновых рецепторов (эффекты блокируются стрихнином). Ранее было установлено, что влияние глицина при интратекальном введении на гиперальгезию при термическом воздействии связано с NMDA-рецепторным комплексом [23]. Показано, что при поступлении в ЖКТ мышей глицина в высоких дозах возрастает его уровень в плазме крови и, в меньшей степени, в тканях мозга. В связи с этим возможно повышение концентрации глицина в ЦНС после его введения в высоких дозах, особенно парентерального [24]. Поэтому можно считать вероятным вовлечение глицина в развитие анальгетического

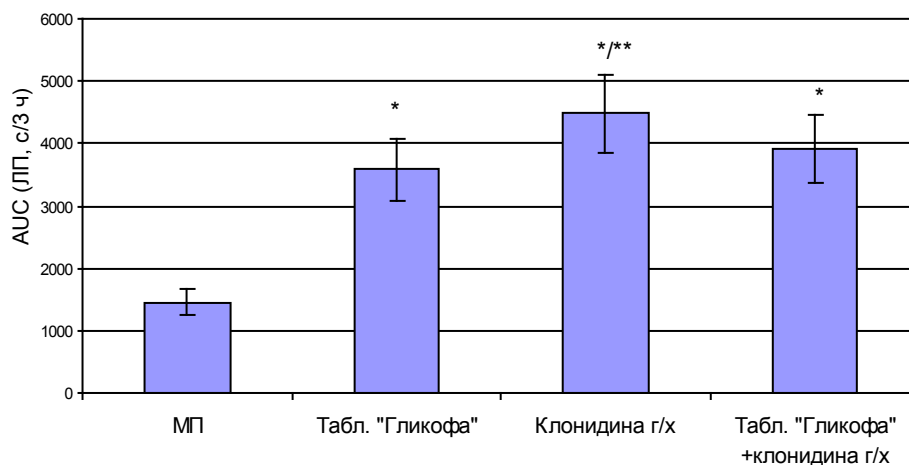
эффекта при сублингвальном приеме таблеток «Гликофа».

Клонидина гидрохлорид оказывал достоверный анальгетический эффект во все сроки наблюдения (таблица 1), что согласуется с известными данными о его обезболивающих свойствах, связанных с основным механизмом действия – активацией центральных постсинаптических α_2 -адренорецепторов, верифицированным при воздействии термических, электрических, химических ноцицептивных стимулов [17, 25, 26].

Эффект клонидина гидрохлорида был более длительным по сравнению с эффектом исследуемых таблеток (достоверные различия через 3 ч), на уровне тенденции более высокая активность отмечена через 1 ч. Именно в эти периоды зарегистрировано снижение выраженности действия

α_2 -адреномиметика при сочетанном применении с таблетками «Гликофа», тогда как через 2 ч активность комбинации была достоверно выше, чем активность компонентов (таблица 1), а в другие периоды не было значимых различий между эффектом таблеток *per se* и в сочетании с клонидина гидрохлоридом. Этот неоднозначный результат, вероятно, связан с многокомпонентным механизмом действия исследуемых табле-

ток, в т.ч. влиянием глицина, поскольку известно, что зирилон в аналогичной дозе не проявляет синергизм с клонидина гидрохлоридом и не блокирует α -адренергические механизмы анальгезии [21]. Интегральный показатель AUC ЛП также отражает более высокую активность клонидина гидрохлорида по сравнению с таблетками «Гликофа» и снижение эффекта при сочетанном введении этих препаратов (рисунок 2).



* – статистически значимые различия с показателем группы модельной патологии (критерий Манна-Уитни, $p < 0,05$); ** – статистически значимые различия с показателем группы, получавшей таблетки «Гликофа» (критерий Манна-Уитни, $p < 0,05$); ЛП – латентный период, с; МП – модельная патология.

Рисунок 2. – Выраженность анальгетической активности таблеток «Гликофа» и клонидина гидрохлорида по показателю AUC ЛП в тесте «горячая пластина»

Пропранолола гидрохлорид достоверно уменьшал температурную чувствительность мышей в тесте «горячая пластина» (таблица 1). По выраженности действия β -блокатор и исследуемые таблетки были сопоставимы. Роль β -адренорецепторов в регуляции болевой чувствительности известна [17, 25]. Способность пропранолола умеренно снижать интенсивность болевых ощущений при термическом воздействии подтверждена у здоровых добровольцев [27], тогда как в эксперименте эффект может быть неоднозначным. Так, в тесте, близком к использованному в настоящей работе, этот β -блокатор блокировал антиноцицептивный эффект электростимуляции медиального либо центрального ядра амигдалы крыс [28].

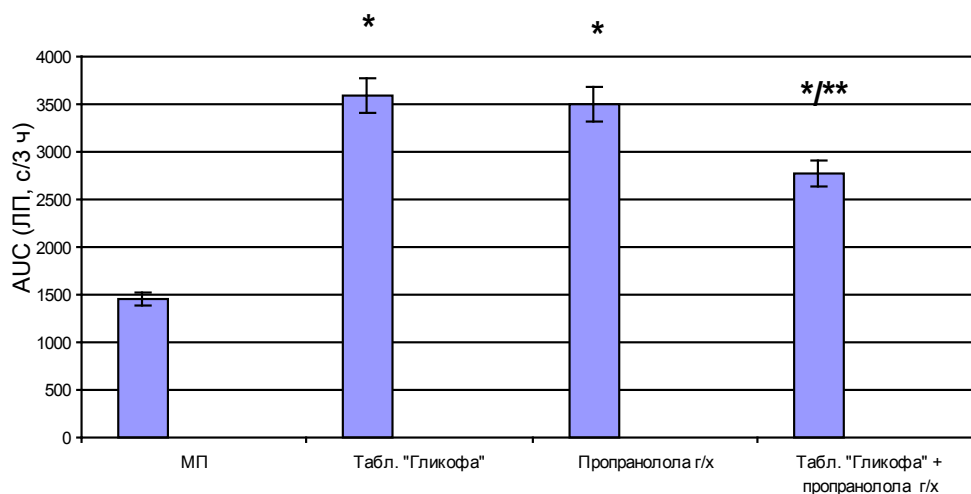
При комбинированном применении пропранолола гидрохлорида и таблеток «Гликофа» анальгетический эффект уменьшался и в большинстве исследованных сроков был достоверно ниже,

чем эффекты компонентов, введенных *per se*, хотя болевая чувствительность все же была значимо ниже, чем в группе МП (таблица 1, рисунок 3). Известно, что β -адренорецепторы участвуют в реализации периферического антиноцицептивного действия НПВС и ННА (к которым можно отнести и зирилон [7]), в эксперименте это действие блокируется пропранололом [29]. Однако периферические механизмы не являются основными в условиях использованной модели [17]. Более того, зирилон в аналогичных условиях опыта проявляет синергизм с пропранолола гидрохлоридом [21]. Поэтому снижение выраженности анальгетического эффекта таблеток «Гликофа» при сочетанном введении с пропранололом, вероятно, можно ассоциировать с наличием глицина в составе такой комбинации с последующей сложной модуляцией эффектов зирилона и β -блокатора. Взаимодействие глицинергических и β -адренергических

механизмов в литературе освещено недостаточно. Необходимы дальнейшие исследования мишеней препарата «Гликофа» и особенностей реализации его действия.

Данные об анальгетическом действии таблеток «Гликофа» на модели «горячая пластина» дополняются результатами, полученными на моделях с преимуще-

ственно периферическими механизмами ноцицепции. На модели ацетилхолиновых корчей исследуемый препарат оказывал достоверный дозозависимый анальгетический эффект: в дозе 30 мг/кг – менее выраженный, чем у натрия метамизола, в дозе 60 мг/кг – достоверно не отличающийся от эффекта референс-препарата (таблица 2).



* – статистически значимые различия с показателем группы модельной патологии (критерий Манна-Уитни, $p < 0,05$); ** – статистически значимые различия с показателем группы, получавшей таблетки «Гликофа» (критерий Манна-Уитни, $p < 0,05$); ЛП – латентный период, с; МП – модельная патология.

Рисунок 3. – Выраженность анальгетической активности таблеток «Гликофа» и пропранолола гидрохлорида по показателю AUC ЛП в тесте «горячая пластина»

Таблица 2. – Анальгетическая активность таблеток «Гликофа» и натрия метамизола на модели ацетилхолиновых корчей у мышей, $n=6$

Группа	Показатели		
	Количество корчей, М (Min ÷ Max)		Анальгетическая активность, %
Модельная патология	9,5 (6÷11)	–	–
Натрия метамизол, 50 мг/кг	3,0 (2÷4)	$p_1=0,002$	68
Таблетки «Гликофа», 30 мг/кг	5,7 (3÷9)	$p_1=0,015; p_2=0,026; p_3=0,093$	40
Таблетки «Гликофа», 60 мг/кг	2,5 (0÷6)	$p_1=0,002; p_2=0,937$	74

Примечания: p_1 – уровень статистической значимости при сравнении с группой модельной патологии; p_2 – уровень статистической значимости при сравнении с группой, получавшей натрия метамизол; p_3 – уровень статистической значимости при сравнении с группой, получавшей таблетки «Гликофа» в дозе 60 мг/кг (во всех случаях использован критерий Манна-Уитни).

На модели уксуснокислых корчей у мышей анальгетическое действие таблеток «Гликофа» было несколько менее выраженным (таблица 3). Эффект также был зависим от дозы (с достоверными различиями между группами животных, получавших исследуемый препарат) и достигал наибольшей выраженности на фоне дозы 120 мг/кг (10 мг/кг по зи-

рилому), уступая при этом эффекту референс-препарата в дозе 50 мг/кг. Дозозависимость действия зирилон в комбинации со спазмолитиками в составе таблеток «Долосан Форте®» была иной: максимальная активность на модели уксуснокислых корчей наблюдалась в дозе, соответствующей 5 мг/кг зирилон [10]. Поэтому вероятно, что на данной моде-

Таблица 3. – Анальгетическая активность таблеток «Гликофа» и натрия метамизола на модели уксуснокислых корчей у мышей, n=6

Группа	Показатели		
	Количество корчей, M (Min ÷ Max)		Анальгетическая активность, %
Модельная патология	53 (32÷57)	–	–
Натрия метамизол, 50 мг/кг	6,0 (0÷18)	$p_1=0,002$	90
Таблетки «Гликофа», 60 мг/кг	27 (18÷42)	$p_1=0,002; p_2=0,002;$ $p_3=0,009$	46
Таблетки «Гликофа», 120 мг/кг	12 (7÷21)	$p_1=0,002; p_2=0,041$	77

Примечания: p_1 – уровень статистической значимости при сравнении с группой модельной патологии; p_2 – уровень статистической значимости при сравнении с группой, получавшей натрия метамизол; p_3 – уровень статистической значимости при сравнении с группой, получавшей таблетки «Гликофа» в дозе 120 мг/кг (во всех случаях использован критерий Манна-Уитни).

ли глицин не способствует существенному усилению действия зирилон (хотя благоприятные метаболические эффекты вполне вероятны).

ВЫВОДЫ

1. Таблетки «Гликофа», содержащие зирилон (2,4-дихлорбензойной кислоты калиевая соль) и глицин (25 мг и 100 мг соответственно в 1 таблетке массой 300 мг), в дозе 60 мг/кг (по таблеточной массе) оказывают достоверный анальгетический эффект в тесте «горячая пластина» у мышей, превосходя по выраженности действия натрия метамизол в дозе 50 мг/кг.

2. При сочетанном введении таблеток «Гликофа» с клонидина гидрохлоридом выраженность его действия в тесте «горячая пластина» снижается через 1 и 3 ч, тогда как через 2 ч активность комбинации достоверно выше, чем активность компонентов *per se*. При сочетанном применении пропранолола гидрохлорида и таблеток «Гликофа» выраженность анальгетического действия уменьшается.

3. На моделях ацетилхолиновых и уксуснокислых корчей у мышей таблетки «Гликофа» оказывают достоверный антиноцицептивный эффект, наиболее выраженный в дозах 60 и 120 мг/кг соответственно. Целесообразны дальнейшие исследования механизмов действия и сопутствующих эффектов таблеток «Гликофа».

Результаты исследования демонстрируют перспективность таблеток «Гликофа» как оригинального болеутоляющего средства при болях различного генеза.

SUMMARY

S. I. Trutaev, S. Yu. Shtrygol',
S. A. Grashchenkova

ANALGESIC ACTION OF "GLYCOPHA" TABLETS ON THE MODELS OF PAIN WITH DIFFERENT NOCICEPTION MECHANISMS AND ITS MODULATION OF BY ADRENOTROPIC DRUGS

The development of new analgesics with improved safety profile remains an urgent problem. PJSC "Red Star" together with the National Pharmaceutical University have worked out the tablets "Glycophya" containing Zirilon (2,4-dichlorobenzoic acid potassium salt possessing high analgesic and anti-inflammatory activity) and glycine characterized by a polymodal metabolic action (25 mg and 100 mg respectively in a tablet of 300 mg). The "Glycophya" tablets demonstrate analgesic activity exceeding sodium metamizole at a dose of 50 mg/kg in the "hot plate" test in mice. This activity is probably linked to adrenergic mechanisms as with the combined use of "Glycophya" and clonidine hydrochloride the effect of the latter is changed, the direction of changes is different depending on the follow-up period, and after the combined use of the studied drug and propranolol hydrochloride analgesic activity decreases. On the models of acetylcholine and acetic acid convulsions in mice the "Glycophya" tablets significantly reduce manifestations of pain reaction, the maximum effect is observed at the doses of 60 and 120 mg/kg respectively. Further studies of the mechanisms of action and spillover effects of the "Glycophya" tablets are expedient.

Keywords: zirilon (2,4-dichlorobenzoic acid potassium salt), glycine, synergism, analgesia, nociception mechanisms, clonidine, propranolol, mice.

ЛИТЕРАТУРА

1. Hand-book of pain assessment / [Eds D. Turk, R. Melzack]. – 3rd ed. – New York: Guilford Press, 2011. – P. 542.
2. Wolkerstorfer, A. New approaches to treating pain / A. Wolkerstorfer, N. Handler, H. Buschmann // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 2016. – Vol. 26, № 4. – P. 1103–1119.
3. Hainer, B. L. Approach to acute headache in adults / B. L. Hainer, E. M. Matheson // *Am. Fam. Physician.* – 2013. – Vol. 87, № 10. – P. 682–687.
4. Табеева, Г. Р. Непростые простые анальгетики, или о чем надо помнить при выборе анальгетика / Г. Р. Табеева // *РМЖ.* – 2013. – Т. 21, № 10. – С. 470–475.
5. Hedenmalm, K. Agranulocytosis and other blood dyscrasias associated with dipyron (metamizole) / K. Hedenmalm, O. Spigset // *Eur. J. Clin. Pharmacol.* – 2002. – Vol. 58, № 4. – P. 265–274.
6. Acetaminophen-induced hepatotoxicity: a comprehensive update / E. Yoon [et al.] // *J. Clin. Transl. Hepatol.* – 2016. – Vol. 4, № 2. – P. 131–142.
7. Яковлева, Л. В. Порівняльна характеристика фармакологічної дії в ряді похідних бензойної кислоти / Л. В. Яковлева, О. М. Шаповал, Є. Я. Левітін // *Вісник фармації.* – 2001. – № 3 (27). – С. 172–173.
8. Застосування мігрепіну як речовини з протибольовими властивостями: пат. 29770 на кор. модель, UA, МПК А61К 31/00 / Л. Т. Киричок [та ін.]; дата публ. 25.01.08.
9. Сирова, Г. О. Експериментальне та квантово-хімічне обґрунтування створення комбінованого протизапального препарату: автореф. дис. ... д-ра фарм. н.: 14.03.05 / Г. О. Сирова. – Національний фармацевтичний університет. – Х., 2011. – 40 с.
10. Експериментальне вивчення анальгетичної, протизапальної та спазмолітичної активності таблеток «Долосан Форте» / С. І. Трутаєв [та ін.] // *Фармаком.* – 2016. – № 2. – С. 50–54.
11. Трутаєв, С. І. Результати визначення хронічної токсичності таблеток «Долосан форте®» / С. І. Трутаєв, С. Ю. Штрыголь, Ю. Б. Лар'яновська // *Фармацевтичний часопис.* – 2017. – № 1. – С. 54–61.
12. Гліцисед: інструкція для застосування [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <http://mozdocs.kiev.ua/likiview.php?id=34126>. – Дата доступу: 01.11.2017.
13. Евтушенко, И. С. Ноотропы и нейрорепротекторы в современной клинической нейрофармакологии / И. С. Евтушенко // *Міжнар. неврол. журн.* – 2013. – № 3 (57). – С. 20–27.
14. Dutertre, S. Inhibitory glycine receptors: an update / S. Dutertre, C.M. Becker, H. Betz // *J. Biol. Chem.* – 2012. – Vol. 287, № 48. – P. 40216–40223.
15. Baba, H. Norepinephrine facilitates inhibitory transmission in substantia gelatinosa of adult rat spinal cord (part 1): effects on axon terminals of GABAergic and glycinergic neurons / H. Baba, K. Shimoji, M. Yoshimura // *Anesthesiol.* – 2000. – Vol. 92, № 2. – P. 473–484.
16. Alpha2-adrenoceptor-mediated enhancement of glycine response in rat sacral dorsal commissural neurons / J. Nabekura [et al.] // *Neuroscience.* – 1999. – Vol. 89, № 1. – P. 29–41.
17. Доклінічні дослідження лікарських засобів / Ред. член-кор. АМН України О. В. Стефанов. – К.: "Авіцена", 2001. – 528 с.
18. Довженок, І. А. Дослідження анальгетичної та протизапальної активності рослинних зборів з хвощем польовим / І. А. Довженок, Б. А. Самура // *Вісник фармації.* – 2003. – № 3. – С. 71–73.
19. Бондарев, Е. В. Экспериментальный анализ роли адрено- и холинорецепторов во фригопротекторном действии глюкозамина гидрохлорида / Е. В. Бондарев, С. Ю. Штрыголь // *Вестник фармації.* – 2015. – № 1 (67). – С. 78–82.
20. Штрыголь, С. Ю. Модуляция фармакологических эффектов при различных солевых режимах / С. Ю. Штрыголь. – Х.: Ависта-ВЛТ, 2007. – 360 с.
21. Анальгетична дія субстанції зірилоу на моделі болю з переважно центральним механізмом ноцицепції та її модуляція адренотропними препаратами / С. І. Трутаєв [та ін.] // *Фармакологія та лікарська токсикологія.* – 2017. – № 3 (54). – С. 74–80.
22. Intracerebroventricular or intrathecal injection of glycine produces analgesia in thermal nociception and chemical nociception via glycine receptors / W. Cheng [et al.] // *Eur. J. Pharmacol.* – 2009. – Vol. 614, № 1–3. – P. 44–49.
23. Reduction in thermal hyperalgesia by intrathecal administration of glycine and related compounds / R. K. Simpson Jr. [et al.] // *Neurochem. Res.* – 1997. – Vol. 22, № 1. – P. 75–79.

24. Toth, E. Elevation of cerebral levels of nonessential amino acids in vivo by administration of large doses / E. Toth, A. Lajtha // *Neurochem. Res.* – 1981. – Vol. 6, № 12. – P. 1309–1317.

25. Брагин, Е. О. Нейрохимические механизмы регуляции болевой чувствительности / Е. О. Брагин. – М.: Изд-во УДН, 1991. – 248 с.

26. Reddy, S. V. Spinal cord pharmacology of adrenergic agonist-mediated antinociception / S. V. Reddy, J. L. Maderdrut, T. L. Yaksh // *J. Pharmacol. Exp. Ther.* – 1980. – Vol. 213, № 3. – P. 525–533.

27. Effects of intravenous propranolol on heat pain sensitivity in healthy men / P. Schweinhardt [et al.] // *Eur. J. Pain.* – 2013. – Vol. 17, № 5. – P. 704–713.

28. Oliveira, M. A. Antinociception

induced by stimulating amygdaloid nuclei in rats: changes produced by systemically administered antagonists / M. A. Oliveira, W. A. Prado // *Braz. J. Med. Biol. Res.* – 1998. – Vol. 31, № 5. – P. 681–690.

29. NSAIDs induce peripheral antinociception by interaction with the adrenergic system / L. C. Silva [et al.] // *Life Sci.* – 2015. – Vol. 130. – P. 7–11.

Адрес для корреспонденции:

61002, Украина,

г. Харьков, ул. Пушкинская, 53,

Национальный фармацевтический университет,

кафедра фармакологии,

e-mail: shtrygol@ukr.net;

farmacol@niph.edu.ua,

Штрыголь С. Ю.

Поступила 03.11.2017 г.

В. Ю. Анисимов¹, И. О. Шишкин¹, В. О. Гельмбольдт¹, А. П. Левицкий²

КАРИЕСПРОФИЛАКТИЧЕСКИЕ И ПАРОДОНТОПРОТЕКТОРНЫЕ СВОЙСТВА ГЕЛЕЙ, СОДЕРЖАЩИХ ГЕКСАФТОРОСИЛИКАТЫ ПИРИДИНКАРБОНОВЫХ КИСЛОТ

¹Одесский национальный медицинский университет, Украина

²ГУ «Институт стоматологии и челюстно-лицевой хирургии НАМН Украины», г. Одесса, Украина

В работе исследовали кариеспрофилактическое и пародонтопротекторное действие гексафторосиликатов (ГФС) 2-, 3-, 4-карбоксопиридиния в составе фитогелей на основе Na-соли карбоксиметилцеллюлозы с содержанием фтора в каждом геле 0,5 мг/мл. В пульпе резцов крыс определяли активность щелочной (ЩФ) и кислой (КФ) фосфатаз, эластазы, лизоцима и рассчитывали минерализующий индекс (МИ). Определяли число и глубину кариозных поражений зубов и рассчитывали кариеспрофилактическую эффективность. В десне крыс определяли уровень малонового диальдегида (МДА), активность эластазы, каталазы, лизоцима и уреазы. Рассчитывали степень дисбиоза, индекс АПИ и определяли степень атрофии альвеолярного отростка. Результаты изучения свойств ГФС 2, 3, 4-карбоксопиридиния свидетельствуют об их высокой кариеспрофилактической эффективности и пародонтопротекторном действии, что позволяет отнести эту группу соединений к потенциальным средствам лечения и профилактики кариеса и заболеваний пародонта, причем наиболее перспективным объектом дальнейшего изучения является ГФС 4-карбоксопиридиния.

Ключевые слова: гексафторосиликаты 2-, 3-, 4-карбоксопиридиния, кариес, пародонт.

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время фторидные препараты занимают лидирующие позиции в арсенале средств лечения и профилактики кариеса [1, 2]. Сегодня в качестве перспективных антикариесных агентов активно изучают гек-

сафторосиликат аммония [3–5] и гексафторосиликаты органических «ониевых» катионов [6–10], которые демонстрируют определенные преимущества в сравнении с традиционно используемыми соединениями фтора.

Ранее было показано, что гексафторосиликаты с бактерицидными катионами