

ДОСЛІДЖЕННЯ АНАЛГЕТИЧНОЇ АКТИВНОСТІ ДИКАЛІЄВОЇ СОЛІ 3,5-ДИМЕТИЛ-4-ОКСО-2-ТІОКСО-ТІЄНО[2,3-D]ПРИМІДИН-6- КАРБОНОВОЇ КИСЛОТИ

Кошова О. Ю., Юдкевич Т. К., Єрємін О. П., Власов С. В., Власова О. Д.,
Кабачний В. І., Северіна Г. І.

Національний фармацевтичний університет, м. Харків, Україна

elenko926734@gmail.com

Вступ. Біль є одним із найпоширеніших симптомів у сучасній клінічній практиці. Найчастіше зустрічається ноцицептивний біль, який виникає внаслідок активації периферичних больових рецепторів через локальне ушкодження, що спричинене травмою, запаленням, набряком, хірургічним втручанням, спазмом поперечносмугастих або гладких м'язів та рядом інших причин. У фізіологічному сенсі первинний біль є важливою захисною реакцією організму на пошкоджуючий фактор. Проте, сильний, або тривалий біль сам формує вогнища патологічного збудження, що посилюють функціонально-морфологічні зміни в органах і кістково-м'язових тканинах. Отже, адекватне знеболювання – це не тільки купіювання гострого болю, а й попередження запуску каскаду патологічних процесів розвитку хронічного больового синдрому.

Одним з широковживаних та ефективних патогенетичних засобів знеболювальної дії є нестероїдні протизапальні засоби (НПЗЗ), що пригнічують утворення та прояв ефектів багатьох з вищенаведених факторів. Доведено, що ключовим механізмом протизапальної дії НПЗЗ є пригнічення біосинтезу простагландинів з арахідонової кислоти за рахунок блокування ферменту циклооксигенази (ЦОГ), а вплив препаратів на активність білків та біогенних амінів здебільшого відносять до вторинних ефектів. Саме з антиексудативним ефектом внаслідок пригнічення активності ЦОГ та зниження продукції простагландинів E₂ та F_{2α}, які підвищують чутливість ноцицепторів як при запаленні, так і при пошкодженні тканин, пов'язують периферичну аналгетичну дію НПЗЗ, що призводить до зниження накопичення медіаторів болю та зменшення механічного тиску на ноцицептори в тканинах.

Проте, незважаючи на виразну ефективність, препарати з групи НПЗЗ займають провідне місце за частотою розвитку та важкістю побічних ефектів (ураження шлунково-кишкового тракту (ШКТ), шкіри і слизових оболонок, побічні ефекти з боку центральної нервової системи, нефро- та гепатотоксична дія, важкий бронхоспазм, гемолітична анемія, тромбоцитопенія).

Отже, створення нових протизапальних лікарських засобів повинно бути орієнтоване на підвищення не стільки ефективності, скільки їх безпечності, оскільки саме НПЗЗ є причиною 50% усіх ускладнень фармакотерапії, і в абсолютній більшості випадків це стосується уражень ШКТ.

З метою пошуку перспективних субстанцій з протизапальною та аналгетичною активністю на базі Навчально-наукового тренінгового центру навчально-наукового інституту фармакологічних досліджень проведено

дослідження аналгетичних властивостей дикалієвої солі 3,5-диметил-4-оксо-2-тіоксо-тієно[2,3-d]піримідин-6-карбонової кислоти.

Матеріали та методи. Досліди поведені на мишах самцях з масою тіла 20 ± 2 г. Під час експерименту тварини знаходилися у кімнаті для проведення випробувань при $t^\circ = 20-25^\circ\text{C}$, вологості не більше 55%, природному світловому режимі “день-ніч”, у пластикових клітках, на збалансованому харчовому раціоні з вільним доступом до води. Дослідження проведені з дотриманням правил біоетики – гуманного поводження з тваринами згідно з положеннями Європейської конвенції по захисту лабораторних тварин (м. Страсбург, 1986 р.).

Вивчення аналгетичних властивостей сполуки під шифром Farm 191 проводили на моделі оцтовокислих корчів (0,7 % розчин оцтової кислоти, із розрахунку 0,1 мл на 10 г маси тіла тварини). Визначення центрального компонента знеболення проводили на пристрої «Гаряча пластина» (Hot plate, фірми «PANLAB», Італія). Як препарат порівняння (ПП) використовували таблетки «Диклофенак натрію» (виробництва ТОВ «Фармацевтична компанія «Здоров'я», м. Харків, Україна, серія 571112) у дозі 8 мг/кг. Досліджувану сполуку вводили мишам внутрішньошлунково в дозах 3, 5 та 10 мг/кг, у вигляді тонко диспергованої суспензії, стабілізованої емульгатором твін-80, за 1 годину до впливу ноцицептивного подразника – оцтової кислоти або гарячої пластини, нагрітої до $t=54^\circ\text{C}$. Тваринам з групи позитивного контролю (ПК) вводили дистильовану воду в кількості еквівалентній масі тіла. Статистичний аналіз отриманих даних проводили за допомогою стандартного пакету статистичних програм Statistica 6.0 та Excel. Відмінності між групами вважали статистично значущими при $p < 0,05$.

Результати та їх обговорення. Встановлено, що на моделі периферичного болю при застосуванні у діапазоні доз 3-10 мг/кг сполука під шифром Farm 191 виявляє виразну аналгетичну активність (АА), знижуючи кількість корчів, викликаних оцтовою кислотою, на 53-60%. За ефективністю Farm 191 не поступалася препарату порівняння диклофенаку натрію.

На моделі «Гаряча пластина» сполука під шифром Farm 191 виявила аналгетичну дію, яка мала дозозалежний характер: з підвищенням дози АА сполуки збільшувалася. Так, за введення у дозі 3 мг/кг АА дорівнювала 70 %, у дозі 5 мг/кг – 163 % і у дозі 10 мг/кг – 180 %. Аналізуючи отримані дані можна припустити, що дана сполука може пригнічувати розвиток запалення та біль за рахунок впливу як на периферичний (здатність пригнічувати виділення таких медіаторів як гістамін, серотонін, брадикінін, кініни та простагландини) так й центральний компоненти розвитку ноцицептивної реакції.

Висновки. Таким чином, за результатами проведеного фармакологічного дослідження речовина під шифром Farm 191 є перспективною сполукою, що виявляє виразну аналгетичну активність на моделях центрального та периферичного болю.

Дослідження фінансується Міністерством охорони здоров'я України за рахунок державного бюджету в рамках програми № 2301020 «Наукова та науково-технічна діяльність у галузі охорони здоров'я» за темою «Синтез та дослідження нових тієнопіримідинів для виявлення антимікробних та супутніх видів фармакологічної активності» (Державний реєстраційний номер: 0121U109472. Наказ МОЗ України від 17 листопада 2020 № 2651).