

СПІВЗАСНОВНИКИ

Національна академія медичних наук України •
Державна установа «Інститут фармакології та токсикології
Національної академії медичних наук України» •
Державне підприємство «Державний експертний центр
Міністерства охорони здоров'я України» •
Всеукраїнська громадська організація «Асоціація фармакологів України»

ФАРМАКОЛОГІЯ ТА ЛІКАРСЬКА ТОКСИКОЛОГІЯ PHARMACOLOGY AND DRUG TOXICOLOGY

Науково-практичне видання

Журнал заснований у серпні 2007 р.

Виходить 1 раз на 2 місяці

№ 3(59)/2018

ISSN 2524-2563 (Online)

ISSN 2227-7943 (Print)

ЗМІСТ

СУЧАСНІ АСПЕКТИ НЕЙРОФАРМАКОЛОГІЇ

Біла Ю. В., Беленичев И. Ф., Камышный А. М. Особенности нарушения экспрессии матричной РНК Hif-1α и Hif-3α в условиях острого нарушения мозгового кровообращения и на фоне применения модуляторов HSP₇₀..... 3

Кабачна І. В., Дроговоз С. М., Кабачний В. І. Дослідження аналептичної активності похідних сірко- та азотвмісних гетероциклів на моделі пропофолового наркозу 10

У НАУКОВИХ ЛАБОРАТОРІЯХ

Гридіна Т. Л., Федчук А. С., Басок С. С., Шитикова Л. І., Грузевський О. А., Артеменко А. Г., Кузьмін В. Є. Виявлення протигрипозної активності бензімідазолів 16

Іванчик Л. Б., Дроговоз С. М., Гербіна Н. В., Таран А. В. Фармакологічні властивості нової комбінованої мазі з етонієм 24

Подольський І. М., Штриголь С. Ю. Дослідження норадренергічних механізмів анальгетичної дії атристаміну..... 31

Суворова З. С., Вринчану Н. О. Антифунгальна дія сполуки KBM-194 на моделі інфікування зразків нігтьових пластинок *Aspergillus niger*..... 37

Товчига О. В., Лар'яновська Ю. Б., Штриголь С. Ю. Вплив препаратів яглиці звичайної (*Aegorodidium podagraria* L.) на ефективність і безпечність алопуринолу в експерименті 43

Товчига О. В., Штриголь С. Ю., Горбач Т. В., Дейко Р. Д., Цивунін В. В. Психотропні та метаболічні ефекти препаратів яглиці звичайної (*Aegorodidium podagraria* L.) і метформіну в мишей з алоксановим діабетом..... 55



Тригубчак О. В., Фурдела М. Я., Вольська А. С., Курило Х. І. Дослідження ефективності таблеток «Комбідерм» за умов експериментальної гострої виразки шлунка	67
---	----

КЛІНІЧНА ФАРМАКОЛОГІЯ

Пахольчук О. П. Короткострокові результати фармакотерапії в дітей з симптомами харчової гіперчутливості на шкірі	73
--	----

АКТУАЛЬНІ ПИТАННЯ ЛІКАРСЬКОЇ ТОКСИКОЛОГІЇ

Шаяхметова Г. М. Порівняльна оцінка впливу протитуберкульозних лікарських засобів на експресію CYP2E1 і стан сперматогенного епітелію за умов введення щурам-самцям у двох комбінаціях, що містять етамбутол або стрептоміцин	79
---	----

ПИТАННЯ ФАРМАЦЕВТИКИ, ФАРМАЦЕВТИЧНОГО РИНКУ, ФАРМАКОЕКОНОМІКИ

Залигіна Є. В., Подплетня О. А., Слесарчук В. Ю., Соколова К. В. Отримання густих екстрактів з незрілих плодів горіха волоського та дослідження кількісного вмісту юглону в їхньому складі	86
--	----

Шаповалова Н. В., Тарнавська М. І., Сметаніна К. І. Перспективи використання засобів рослинного походження для профілактики та лікування ожиріння	94
---	----

ОСОБИСТОСТІ

Олександр Олександрович Цуркан. До 80-річчя від дня народження	102
--	-----

СОДЕРЖАНИЕ	103
-------------------------	-----

CONTENT	104
----------------------	-----

СОДЕРЖАНИЕ

СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ НЕЙРОФАРМАКОЛОГИИ

Биля Ю. В., Беленичев И. Ф., Камышный А. М. Особенности нарушения экспрессии матричной РНК Hif-1 α и Hif-3 α в условиях острого нарушения мозгового кровообращения и на фоне применения модуляторов HSP ₇₀	3
Кабачная И. В., Дрогатов С. М., Кабачный В. И. Исследование аналептической активности производных серо- и азотсодержащих гетероциклов на модели пропофолового наркоза	10

В НАУЧНЫХ ЛАБОРАТОРИЯХ

Гридина Т. Л., Федчук А. С., Басок С. С., Шитикова Л. И., Грузевский А. А., Артеменко А. Г., Кузьмин В. Е. Выявление противогриппозной активности бензимидазолов	16
Иванцык Л. Б., Дрогатов С. М., Гербина Н. А., Таран А. В. Фармакологические свойства новой комбинированной мази с этонием	24
Подольский И. Н., Штрыголь С. Ю. Исследование норадренергических механизмов анальгетического действия атристамина	31
Суворова З. С., Врынчану Н. А. Антифунгальное действие соединения KBM-194 на модели инфицирования образцов ногтевых пластинок <i>Aspergillus niger</i>	37
Товчига О. В., Ларьяновская Ю. Б., Штрыголь С. Ю. Влияние препаратов сныти обыкновенной (<i>Aegorodium podagraria</i> L.) на эффективность и безопасность аллопуринола в эксперименте	43
Товчига О. В., Штрыголь С. Ю., Горбач Т. В., Дейко Р. Д., Цывунин В. В. Психотропные и метаболические эффекты препаратов сныти обыкновенной (<i>Aegorodium podagraria</i> L.) и метформина у мышей с аллоксановым диабетом	55
Тригубчак О. В., Фурдела М. Я., Вольская А. С., Курило Х. И. Исследование эффективности таблеток «Комбидерм» при экспериментальной острой язве желудка	67

КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ

Пахольчук О. П. Краткосрочные результаты фармакотерапии у детей с симптомами пищевой гиперчувствительности на коже	73
--	----

АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ТОКСИКОЛОГИИ

Шаяхметова А. М. Сравнительная оценка влияния противотуберкулезных лекарственных средств на экспрессию CYP2E1 и состояние сперматогенного эпителия при введении крысам-самцам в двух комбинациях, содержащих этамбутол или стрептомицин	79
---	----

ВОПРОСЫ ФАРМАЦЕВТИКИ, ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОГО РЫНКА, ФАРМАКОЭКОНОМИКИ

Залыгина Е. В., Подплетняя Е. А., Слесарчук В. Ю., Соколова Е. В. Получение густых экстрактов из незрелых плодов ореха грецкого и исследование количественного содержания юглона в их составе	86
Шаповалова Н. В., Тарнавская М. И., Сметанина Е. И. Перспективы применения препаратов растительного происхождения для профилактики и лечения ожирения	94

ЛИЧНОСТИ	102
----------------	-----

CONTENT

CONTEMPORARY ASPECTS OF NEUROPHARMACOLOGY

<i>Bila Yu. V., Belenichev I. F., Kamyshnyi O. M.</i> Peculiarities of the Hif-1 α and Hif-3 α expression violation in acute cerebral circulatory disorders and administration of HSP ₇₀ modulators.....	3
<i>Kabachna I. V., Drogovoz S. M., Kabachnyy V. I.</i> Investigation of analeptic activity of sulfur- and nitrogen- containing heterocycles derivatives on the model of propofol anesthesia.....	10

IN SCIENTIFIC LABORATORIES

<i>Grydina T. L., Fedchuk A. C., Basok S. S., Shitikova L. I., Hruzevskij A. A., Artemenko A. G., Kuz'min V. E.</i> Detection of anti-influenza activity of benzoimidazoles	16
<i>Ivantsyk L. B., Drogovoz S. M., Gerbina N. A., Taran A. V.</i> The pharmacological properties of the new combined ointment with aethonium.....	24
<i>Podolsky I. M., Shtrygol' S. Yu.</i> The study of noradrenergic mechanisms of the analgesic action of atristamine	31
<i>Suvorova Z. S., Vrynchanu N. A.</i> Antifungal activity of the compound KVM-194 in a model of infection of nail plate samples by <i>Aspergillus niger</i>	37
<i>Tovchiga O. V., Laryanovska Yu. B., Shtrygol' S. Yu.</i> The influence of goutweed (<i>Aegopodium podagraria</i> L.) preparations on the efficacy and safety of allopurinol in the experiment	43
<i>Tovchiga O. V., Shtrygol' S. Yu., Gorbach T. V., Deiko R. D., Tsyvunin V. V.</i> Psychotropic and metabolic effects of goutweed (<i>Aegopodium podagraria</i> L.) preparations and metformin in alloxan-induced diabetic mice	55
<i>Tryhubchak O. V., Furdela M. Ya., Volska A. S., Kurylo Kh. I.</i> Study of the effectiveness of «Combiderm» tablets in experimental acute peptic ulcer of the stomach	67

CLINICAL PHARMACOLOGY

<i>Pakholchuk O. P.</i> Short-term results of the pharmacotherapy of the skin food hypersensitivity symptoms in children	73
--	----

CURRENT ISSUES OF DRUG TOXICOLOGY

<i>Shayakhmetova G. M.</i> Comparative evaluation of the effect of antituberculosis drugs on CYP2E1 expression and state of spermatogenic epithelium when administered to male rats in two combinations containing ethambutol or streptomycin.....	79
--	----

ISSUES OF PHARMACY, PHARMACEUTICAL MARKET, PHARMACOECONOMICS

<i>Zalygina I. V., Podpletnya H. A., Slesarchuk V. U., Sokolova K. V.</i> Obtaining of thick extracts from immature walnut fruit and researching the quantitative content of Yuglon in their compositions.....	86
<i>Shapovalova N. V., Tarnavska M. I., Smetanina K. I.</i> Prospects of the use of plant medicines for prevention and treatment of obesity.....	94

PERSONALITIES	102
----------------------------	-----

І. М. Подольський, С. Ю. Штриголь

Дослідження норадренергічних механізмів аналгетичної дії атристаміну

Національний фармацевтичний університет, м. Харків

Ключові слова: 2-метил-3-(феніламінометил)-1Н-хінолін-4-он, атристамін, аналгетична активність, тест теплової імєрсії хвоста, норадренергічний механізм

Антидепресанти мають тривалу історію застосування в медичній практиці як аналгетичні засоби, хоча доказова база щодо їхньої ефективності за хронічного, нейропатичного болю, особливо діабетичної невропатії, та болю, що супроводжує неопластичні захворювання, з'явилася лише останнім часом [1–3]. Вплив антидепресантів на нейрональні системи, що регулюють емоційний фон (важливий компонент сприйняття болю), обґрунтовує їхнє застосування для досягнення знеболювального ефекту.

Накопичено велику кількість даних щодо механізмів аналгетичної дії антидепресантів [1, 4–6]. Більша частина інформації стосовно природи антиноцицептивних властивостей лікарських засобів зазначеної групи була одержана на тваринах (щури та миші) [3]. Цей факт обмежував екстраполяцію одержаних результатів на організм людини, але останнім часом багатьма клінічними випробуваннями більшість механізмів було підтверджено [6–7].

Можливими точками докладання в механізмі аналгетичної дії антидепресантів виступають опіоїдергічна, норадренергічна, серотонінергічна, допамінергічна, аденозинергічна, ГАМК-ергічна системи, вплив на NMDA-рецептори, іонні канали, синтез субстанції Р, вивільнення NO, продукція прозапальних цитокінів, а також периферична модуляція P2X-рецепторів [3, 6]. Результати більшості досліджень підкреслюють, що трициклічні антидепресанти виявляють потужніші анти-

ноцицептивні властивості порівняно з більш селективними сучасними представниками групи [1–3, 6–8]. Але з огляду на профіль безпечності, селективні інгібітори зворотного захоплення моноамінів набувають дедалі ширшого застосування [6, 8]. Переваги селективних інгібіторів зворотного захоплення серотоніну та норадреналіну (SNRI) у клінічних випробуваннях порівняно з селективними інгібіторами зворотного захоплення серотоніну (SSRI) підкреслюють важливість саме норадренергічної складової в механізмі аналгетичної дії антидепресантів. Результати останніх досліджень навіть підкреслюють головну роль норадренергічного механізму в аналгетичній активності антидепресантів за хронічного болю [6].

Для перспективного антидепресанту 2-метил-3-(феніламінометил)-1Н-хінолін-4-ону (атристаміну) доведено аналгетичні властивості в тесті теплової імєрсії хвоста мишей [10]. У попередніх дослідженнях підтверджено участь опіоїдергічної ланки антиноцицептивної системи в механізмі аналгетичної дії атристаміну. Фармакологічний аналіз зі застосуванням антагоніста опіоїдних рецепторів налоксону показав, що останній повністю нівелює знеболювальний ефект досліджуваної сполуки в тесті теплової імєрсії хвоста мишей [11].

Враховуючи, що опіоїдергічні та моноамінергічні механізми значною мірою перетинаються в системі контролю ноцицепції [3, 6], дослідження норадренергічної ланки реалізації знеболювальної дії атристаміну виявляється цілком логічним кроком до розуміння природи аналгетичного ефекту.

Мета дослідження – вивчення ролі норадренергічної системи в механізмі антиноцицептивної дії атристаміну шляхом фармакологічного аналізу зі

застосуванням клонідину та пропранолу як адренотропних засобів з доведеними анальгетичними властивостями.

Матеріали та методи. *Експериментальні тварини.* У досліджах використано 46 білих статевозрілих мишей-самців масою 20–24 г, яких утримували в стандартних умовах віварію ЦНДЛ НФаУ за природнього світлового режиму «день–ніч» з вільним доступом до води та їжі. Експерименти проводили відповідно до Європейської конвенції щодо захисту тварин, що використовуються для експериментальної та іншої наукової мети [12].

Хімічні сполуки та реактиви. В експерименті використовували атристамін (2-метил-3-(феніламінометил)-1Н-хінолін-4-он), синтезований на кафедрі медичної хімії Національного фармацевтичного університету (рисунок), клонідину гідрохлорид (C7897, Sigma-Aldrich, США) та пропранолу гідрохлорид (P0884, Sigma-Aldrich, США).

Атристамін вводили тваринам внутрішньошлунково (в/ш) за допомогою атравматичного зонду в ефективній анальгетичній дозі 100 мг/кг [10] у вигляді тонкодисперсної водної суспензії, стабілізованої Твіном-80. Клонідин і пропранолу розчиняли в 0,9 % розчині натрію хлориду та вводили внутрішньочеревинно (в/о) у дозах 0,1 мг/кг [13] та 4 мг/кг [14] відповідно.

Тест теплової імєрсії хвоста мишей. Тест теплової імєрсії ґрунтується на спінальному флексорному рефлексі шляхом активації С-волокон полімодальних ноцицепторів у відповідь на занурення кінчика хвоста в гарячу воду (+ 60 °C) [15].

Для цього дослідження тварини випадковим чином були розподілені на такі групи:

I – група інтактного контролю, тваринам якої вводили ізотонічний розчин (в/ш) у розрахунку 0,1 мл/10 г маси тіла, $n = 8$; II – група, тварини якої одержували атристамін в/ш у дозі 100 мг/кг, $n = 8$; III – група тварин, яким вводили клонідин в/о у дозі 0,1 мг/кг, $n = 7$; IV – група, тварини якої одержували атристамін (100 мг/кг, в/ш) через 30 хв після в/о введення клонідину в дозі 0,1 мг/кг, $n = 7$; V – група тварин,

яким вводили пропранолу в/о у дозі 4 мг/кг, $n = 8$; VI – група, тварини якої одержували атристамін (100 мг/кг, в/ш) через 30 хв після в/о введення пропранолу в дозі 4 мг/кг, $n = 8$.

Тваринам вводили атристамін, клонідин та пропранолу *per se* за 1 год до початку дослідження. У групах тварин, які одержували комбінацію атристаміну з фармакологічним аналізатором, ін'єкцію розчину клонідину або пропранолу здійснювали за 30 хв до введення атристаміну.

Реєстрували латентний період висмикування хвоста (у секундах), збільшення якого пропорційне знеболювальній дії. Дослідження проводили у п'яти часових точках з інтервалом 30 хв.

Статистична обробка результатів. Результати наведено у формі середньої арифметичної та стандартної похибки ($M \pm SEM$). Статистичну обробку одержаних даних здійснювали з використанням програмного забезпечення «STATISTICA® 10.0». Достовірність міжгрупових відмінностей встановлювали за допомогою непараметричного U-критерію Манна-Уїтні [16]. Статистично значущими вважали результати за $p < 0,05$.

Результати та їх обговорення. Результати дослідження анальгетичних ефектів атристаміну, клонідину та пропранолу *per se* та за сумісного введення наведено в таблиці.

Одержані результати свідчать, що атристамін у кожній з п'яти часових точок достовірно подовжував латентний час висмикування хвоста мишей у середньому від 78 % у початковій часовій точці до 383 % наприкінці дослідження.

Клонідин подовжував середній час висмикування хвоста мишей у групі

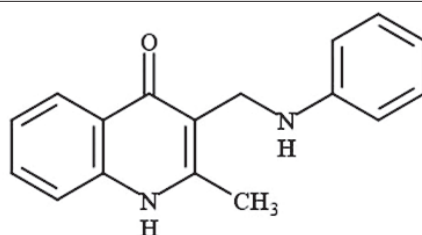


Рисунок. Структурна формула 2-метил-3-(феніламінометил)-1Н-хінолін-4-ону (атристаміну)

відповідно до часових точок дослідження на 23 % ($p = 0,0562$), 7 % ($p = 0,9539$), 26 % ($p = 0,0826$), 82 % ($p = 0,0729$) та 34 % ($p = 0,2243$). Можна зробити висновок, що в даному дослідженні агоніст α_2 -адренорецепторів клонідин виявив антиноцицептивний ефект на рівні тенденції.

Тварини, яким вводили пропранолол *per se*, у першій часовій точці (60 хв) мали достовірно в 2,7 разу більший час висмикування хвоста порівняно з тваринами групи інтактного контролю. Але починаючи з 90 хв дослідження цей показник знижувався, що свідчить про поступове зменшення антиноцицептивного впливу β -адреноблокатора пропранололу на ноцицептивну систему на пізніх етапах дослідження.

Група тварин, які одержували пропранолол за 30 хв до введення атристаміну, у кожній часовій точці мала середній час висмикування хвоста більший за такий у групі інтактного контролю на 105 % (60 хв), 66 % (90 хв), 47 % (120 хв), 35 % (150 хв) та 43 % (180 хв). Але внаслідок значної дисперсії показників окремих тварин ці відмінності не сягали рівня значущості. Слід зауважи-

ти, що починаючи з 120 хв дослідження латентний період висмикування хвоста мишей у зазначеній групі був достовірно нижчим за показники групи тварин, що одержувала атристамін *per se*. Тобто, блокатор β -адренорецепторів пропранолол зменшував виразність антиноцицептивного ефекту атристаміну. Це узгоджується з опублікованими результатами дослідження, де пропранолол як неселективний β -адреноблокатор центральної дії знижував антиноцицептивний ефект іміпраміну в тесті термоіндукованого болю на відміну від селективного β_1 -антагоніста атенололу без центрального компоненту дії [17].

Найбільшої уваги заслуговують результати, одержані для групи тварин, яким за 30 хв до введення атристаміну здійснювали премедикацію клонідином. Як можна бачити з таблиці, навіть у першій часовій точці латентний період висмикування хвоста мишей подовжився майже в 3,7 разу, та надалі цей показник збільшувався. В останній часовій точці (180 хв) він достовірно знизився порівняно з попереднім етапом дослідження (150 хв), але залишився

Таблиця

Аналгетична активність атристаміну, клонідину та пропранололу per se та за сумісного застосування в тесті теплової імерсії хвоста мишей (латентний період, с; $M \pm m$)

Група тварин, кількість	Час дослідження, хв				
	60	90	120	150	180
Інтактний контроль, n = 8	1,69 \pm 0,15	1,81 \pm 0,34	1,45 \pm 0,21	1,48 \pm 0,26	1,66 \pm 0,33
Атристамін (100 мг/кг), n = 8	3,02 \pm 0,55* (p = 0,0039)	5,06 \pm 2,4* (p = 0,0313)	5,13 \pm 1,60* (p = 0,0054)	4,34 \pm 1,21* (p = 0,0101)	8,02 \pm 3,38* (p = 0,0240)
Клонідин (0,1 мг/кг), n = 7	2,08 \pm 0,08† (p = 0,0562)	1,94 \pm 0,39	1,83 \pm 0,14† (p = 0,0826)	2,70 \pm 0,52† (p = 0,0729)	2,23 \pm 0,42
Клонідин (0,1 мг/кг) + Атристамін (100 мг/кг), n = 7	6,18 \pm 0,93 *(p = 0,0015) ^(p = 0,0092)	7,44 \pm 1,38 *(p = 0,0022) ^(p = 0,0323)	8,95 \pm 0,48 *(p = 0,0015) ^(p = 0,0240)	8,76 \pm 0,86 *(p = 0,0015) ^(p = 0,0240)	5,11 \pm 0,68* (p = 0,0032)
Пропранолол (4 мг/кг), n = 8	4,64 \pm 1,67* (p = 0,0313)	2,40 \pm 0,43	2,15 \pm 0,58	1,86 \pm 0,61	1,47 \pm 0,30
Пропранолол (4 мг/кг) + Атристамін (100 мг/кг), n = 8	3,46 \pm 1,26	2,96 \pm 0,92	2,13 \pm 0,82 ^(p = 0,0209)	2,00 \pm 0,91 ^(p = 0,0181)	2,38 \pm 0,96 ^(p = 0,0357)

Примітка. *Достовірні відмінності з інтактним контролем, ^достовірні відмінності з групою, що одержувала атристамін *per se*, †тенденційні відмінності з інтактним контролем.

значуще більшим за результат групи інтактного контролю.

Слід зауважити, що в усіх часових точках, окрім останньої, латентний період висмикування хвоста мишей зазначеної групи був достовірно більшим за показники групи, що одержувала атристамін *per se*. Тобто, агоніст α_2 -адренорецепторів центральної дії клонідин потенціює аналгетичний ефект атристаміну, що узгоджується з опублікованими даними про синергізм між антидепресантами та клонідином в аспекті впливу на ноцицептивну систему [18].

Одержані результати показали, що крім доведеного в попередніх дослідженнях опіоїдергічного механізму знеболювальної дії атристаміну [11] важливу роль відіграє також норадренергічний компонент. На користь цього свідчать як потенціювання знеболювального ефекту досліджуваної сполуки клонідином, так і зменшення аналгетичної активності атристаміну на тлі введення пропранололу. Оскільки нейрональні системи, що контролюють больову чутливість та рівень депресивності, значною мірою перетинаються в ЦНС [4], одержані результати можуть також вка-

зувати на важливість впливу атристаміну на норадренергічну систему в механізмі його антидепресивної дії.

Висновки

1. Досліджено роль норадренергічної ланки антиноцицептивної системи в механізмі аналгетичної дії перспективного антидепресанту атристаміну.
2. У тесті теплової імєрсії хвоста мишей атристамін (100 мг/кг) протягом 180 хв дослідження статистично значуще збільшував час висмикування хвоста порівняно з групою інтактного контролю, що доводить аналгетичну дію.
3. Доведено, що премедикація β -адреноблокатором пропранололом у дозі 4 мг/кг призводить до зниження антиноцицептивних властивостей атристаміну. Агоніст α_2 -адренорецепторів клонідин (0,1 мг/кг), навпаки, потенціює знеболювальну дію атристаміну в разі попереднього введення на застосованій моделі.
4. Результати свідчать, що в механізмі аналгетичної дії атристаміну значну роль відіграє норадренергічний компонент, пов'язаний з впливом на α_2 -адренорецептори.

1. Dharmshaktu P. Efficacy of antidepressants as analgesics: a review / P. Dharmshaktu, V. Tayal, B. S. Kalra // J. Clin. Pharmacol. – 2012. – V. 52. – P. 6–17.
2. Su M. Amitriptyline Therapy in Chronic Pain [Електронний ресурс] / M. Su, L. Liang, S. Yu // Int. Arch. Clin. Pharmacol. – 2015. – V. 1. – P. 1. – Режим доступу: <https://www.clinmedjournals.org/articles/iacp/iacp-1-001.pdf>
3. Antidepressants and pain / J. A. Mico, D. Ardid, E. Berrocso, A. Eschaliere // Trends in pharmacological sciences. – 2006. – V. 27, № 7. – P. 348–354.
4. Common mechanisms of pain and depression: are antidepressants also analgesics? [Електронний ресурс] / T. Nekovarova, A. Yamamoto, K. Vales [et al.] // Frontiers in Behavioral Neuroscience. – 2014. – V. 8. – P. 99. – Режим доступу: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24723864>
5. Sawynok J. Antidepressants as analgesics: an overview of central and peripheral mechanisms of action / J. Sawynok, M. J. Esser, A. R. Reid // Journal of Psychiatry and Neuroscience. – 2001. – V. 26, № 1. – P. 21–29.
6. Obata H. Analgesic mechanisms of antidepressants for neuropathic pain [Електронний ресурс] / H. Obata // International Journal of Molecular Sciences. – 2017. – V. 18, № 11. – P. 2483. – Режим доступу: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29160850>
7. Saarto T. Antidepressants for neuropathic pain: a Cochrane review / T. Saarto, P. J. Wiffen // Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry. – 2010. – V. 81, № 12. – P. 1372–1373.
8. McClean G. Antidepressants as analgesics / G. McClean // CNS Drugs. – 2008. – V. 22, № 2. – P. 139–156.
9. Shrikant D. Comparison of analgesic activity of tricyclic antidepressants and selective serotonin reuptake inhibitors in mice / D. Shrikant, J. Jugalkishore, P. Ganesh // Journal of Drug Delivery & Therapeutics. – 2013. – V. 3, № 6. – P. 76–79.
10. 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.
11. Подольський І. М. Роль опіоїдергічної ланки антиноцицептивної системи в механізмі аналгетичної дії атристаміну / І. М. Подольський, С. Ю. Штриголь // Фармакологія та лікарська токсикологія. – 2017. – № 6 (56). – С. 23–30.

12. European convention for the protection of vertebrate animals used for the experimental and other scientific purposes [Text]: European Treaty Series No. 123: Text amended according to the provisions of the Protocol (ETS No. 170), as of its entry into force, on 2 December 2005. Strasbourg, 1986. – 48 P.
13. The influence of noise stress-induced pain-threshold increase on central monoaminergic neurons / Y. F. Chen, H. M. Chiang, T. W. Tan [et al.] // Mid. Taiwan J. Med. – 2002. – V. 7. – P. 135–145.
14. Перспективний антиконвульсант 1-(4-метоксифеніл)-5-{2-[4-(4-метоксифеніл)піперазин-1-іл]-2-оксоетил}-1,5-дигідро-4Н-піразоло[3,4-д]піридин-4-он має протизапальну та знеболювальну активність та позбавлений адиктивного потенціалу / Д. П. Каврайський, С. Ю. Штриголь, В. В. Цивунін [та ін.] // Український журнал клінічної та лабораторної медицини. – 2016. – Т. 11, № 3. – С. 52–62.
15. 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.
16. Реброва О. Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA / О. Ю. Реброва. – 3-е изд. – Москва : МедиаСфера, 2006. – 312 с.
17. Zawia H. A. Beta-adrenergic receptor blockers effects on the antinociceptive action of imipramine against thermal induced pain in albino mice / H. A. Zawia, F. A. Blaou, A. S. Elhwuegi // Libyan International Medical University Journal. – 2016. – V. 1. – P. 17–26.
18. Zarrindast M.-R. Effect of Alpha-Adrenoceptor Agonists and Antagonists on Imipramine-Induced Antinociception in the Rat Formalin Test / M. R. Zarrindast, M. Sahebgharani // Pharmacology. – 2002. – V. 64, № 4. – P. 201–207.

І. М. Подольський, С. Ю. Штриголь

Дослідження норадренергічних механізмів анальгетичної дії атристаміну

Антидепресанти мають тривалу історію застосування в медичній практиці як анальгетичні засоби. У попередніх дослідженнях були доведені анальгетичні властивості перспективного антидепресанту 2-метил-3-(феніламінометил)-1Н-хінолін-4-ону (атристаміну) на моделі теплової імєрсії хвоста мишей та вивчено роль опіоїднергічної ланки антиноцицептивної системи в механізмі його знеболювальної дії. Оскільки результати останніх досліджень підкреслюють важливість норадренергічного механізму в анальгетичній активності багатьох антидепресантів, вивчення ролі норадренергічної системи в механізмі анальгетичної дії атристаміну є логічним кроком до розуміння природи цього ефекту.

Мета дослідження – вивчення ролі норадренергічної системи в механізмі антиноцицептивної дії атристаміну шляхом фармакологічного аналізу з застосуванням клонідину та пропранололу як адренотропних засобів з доведеними анальгетичними властивостями.

Дослідження було проведене на моделі соматичного болю (теплова імєрсія хвоста мишей) у п'ятичасових точках з інтервалом 30 хв, починаючи через 1 год після введення речовин. Одержані результати свідчать, що атристамін (100 мг/кг) у кожній з п'яти часових точок достовірно подовжував латентний час висмикування хвоста мишей у середньому від 78 % у початковій часовій точці до 383 % наприкінці дослідження. Агоніст α_2 -адренорецепторів клонідин (0,1 мг/кг) виявив антиноцицептивний ефект на рівні тенденції. Тварини, яким вводили пропранолол *per se* (4 мг/кг), у першій часовій точці мали достовірно в 2,7 рази більший час висмикування хвоста порівняно з тваринами групи інтактного контролю, але надалі цей показник значно зменшувався. Доведено, що премедикація β -адреноблокатором пропранололом (4 мг/кг) призводить до зниження антиноцицептивних властивостей атристаміну. Агоніст α_2 -адренорецепторів клонідин (0,1 мг/кг) за попереднього введення, навпаки, потенціює знеболювальну дію атристаміну на моделі соматичного болю.

Таким чином, результати проведеного дослідження доводять, що в механізмі анальгетичної дії атристаміну значну роль відіграє норадренергічний компонент, пов'язаний з впливом на α_2 -адренорецептори.

Ключові слова: 2-метил-3-(феніламінометил)-1Н-хінолін-4-он, атристамін, анальгетична активність, тест теплової імєрсії хвоста, норадренергічний механізм

И. Н. Подольский, С. Ю. Штриголь

Исследование норадренергических механизмов аналгетического действия атристамина

Антидепрессанты имеют длительную историю применения в медицинской практике в качестве аналгетических средств. В предыдущих исследованиях были доказаны аналгетические свойства перспективного антидепрессанта 2-метил-3-(фениламинаметил)-1Н-хинолин-4-она (атристамина) на модели тепловой иммерсии хвоста мышей и изучена роль опиоидергического звена антиноцицептивной системы в механизме его обезболивающего действия. Поскольку результаты последних исследований подчеркивают важность норадренергического механизма в аналгетической активности многих антидепрессантов, изучение роли норадренергической системы в механизме аналгетического действия атристамина является логичным шагом к пониманию природы этого эффекта.

Исследование было проведено на модели соматической боли (тепловая иммерсия хвоста мышей) в пяти временных точках с интервалом 30 мин, начиная через 1 ч после введения веществ.

Полученные результаты свидетельствуют, что атристамин (100 мг/кг) в каждой из пяти временных точек достоверно увеличивал латентное время выдергивания хвоста мышей в среднем от 78 % в начальной временной точке до 383 % в конце исследования. Агонист α_2 -адренорецепторов клонидин (0,1 мг/кг) проявил антиноцицептивный эффект на уровне тенденции. Животные, которым вводили пропранолол *per se* (4 мг/кг), в первой временной точке имели достоверно в 2,7 раза большее время выдергивания хвоста по сравнению с животными группы интактного контроля, но далее этот показатель значительно снижался. Доказано, что премедикация β -адреноблокатором пропранололом (4 мг/кг) приводит к снижению антиноцицептивных свойств атристамина. Агонист α_2 -адренорецепторов клонидин (0,1 мг/кг) при предварительном введении, наоборот, потенцирует обезболивающее действие атристамина на модели соматической боли.

Таким образом, результаты проведенного исследования показывают, что в механизме анальгетического действия атристамина значительную роль играет норадренергический компонент, связанный с воздействием на α_2 -адренорецепторы.

Ключевые слова: 2-метил-3-(фениламинометил)-1H-хинолин-4-он, атристамин, анальгетическая активность, тест тепловой иммерсии хвоста, норадренергический механизм

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

The study of noradrenergic mechanisms of the analgesic action of atristamine

Antidepressants have a long history of use in medical practice as analgesics. In previous studies, the analgesic properties of a promising antidepressant 2-methyl-3-(phenylaminomethyl)-1H-quinolin-4-one (atristamine) have been proved on the model of tail immersion test in mice. Also the role of the opioidergic component of the antinociceptive system in the mechanism of its analgesic activity has been researched. Since the results of recent studies emphasize the importance of the noradrenergic mechanism in the analgesic activity of many antidepressants, the study of the role of the noradrenergic system in the mechanism of analgesic action of atristamine is a logical step towards understanding the nature of this effect.

The study was carried out using the model of somatic pain (the tail immersion test in mice) at five time points with 30-min intervals, starting an hour after the administration of the substances. The results obtained showed that atristamine (100 mg/kg) at each time point significantly increased the reaction time of mice on average from 78 % at the first time point to 383 % at the end of the experiment. The agonist of α_2 -adrenoreceptors clonidine (0,1 mg/kg) has shown an antinociceptive effect at the tendency level. The animals that received propranolol *per se* (4 mg/kg) at the first time point had a significantly 2,7 times greater reaction time than the animals in the intact control group, but further this indicator decreased considerably. It has been shown, that premedication with β -blocker propranolol (4 mg/kg) resulted in a decrease in the antinociceptive properties of atristamine. The agonist of α_2 -adrenoreceptors clonidine (0,1 mg/kg) introduced previously, on the contrary, potentiates the analgesic effect of atristamine on the model of somatic pain.

Thus, the results of the study showed that the noradrenergic component associated with the influence on α_2 -adrenoreceptors plays a significant role in the mechanism of analgesic action of atristamine.

Key words: 2-methyl-3-(phenylaminomethyl)-1H-quinolin-4-one, atristamine, analgesic activity, the tail immersion test, noradrenergic mechanism

Надійшла: 28 квітня 2018 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 0 57 267 92 04. Електронна пошта: ilya.podolsky@nuph.edu.ua