

**ДОСЛІДЖЕННЯ НЕЙРОТРОПНОЇ АКТИВНОСТІ НОВОГО ОРИГІНАЛЬНОГО
ПРЕПАРАТУ – СУЛЬФОЛАНОВОГО ПОХІДНОГО НОРБОРНЕНУ****ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗУ» (м. Дніпропетровськ)*****Дніпропетровський національний університет ім. О. Гончара****(м. Дніпропетровськ)**

Дана робота є фрагментом НДР «Нові гетероциклічні сполуки, анельовані або заміщені поліциклічними каркасними фрагментами. Синтез та *in vivo* активність», № держ. реєстрації 0113U007293.

Вступ. До одного із поширених важких захворювань нервової системи відноситься судомний синдром, який виявляється у формі епілептичних приступів уродженого або посттравматичного походження. Часто у хворих хронічною формою цієї патології спостерігаються відхилення больової чутливості [4, 9]. Лікування таких складних захворювань вимагає застосування як антиконвульсантних, так і анальгетичних препаратів [6, 7]. У зв'язку з цим великий інтерес викликають нові засоби, які об'єднують обидва терапевтичні ефекти – беззаспокійливий і протисудомний [1, 3, 5].

Мета дослідження: дослідження нейротропної, в тому числі антиноцицептивної активності нового оригінального препарату – сульфоланового похідного норборнену.

Об'єкт і методи дослідження. Біологічні властивості препарату вивчали в експериментах на дорослих білих безпородних мишах масою 20-26 грамів обох статей. Утримання тварин та експерименти проводилися відповідно до положень «Європейської конвенції про захист хребетних тварин, які використовуються для експериментів та інших наукових цілей» (Страсбург, 1985), «Загальних етичних принципів експериментів на тваринах», ухвалених Першим національним конгресом з біоетики (Київ, 2001).

В першій серії визначали гостру токсичність за методом Litchfield, Wilsoxon у модифікації В. Б. Прозоровського [2, 3]. Спостерігалася дія нового препарату в 4 групах по 6 тварин в кожній, які одержували внутрішньоочеревинно досліджувану речовину у дозах 200, 400, 600 та 800 мг/кг. Вивчався рівень беззаспокійливої дії нової оригінальної речовини у мишей під впливом ноцицептивного термічного подразника: на моделі «гаряча пластина» (метод «hot plate») при температурі 54,6°C. Експерименти проводилися згідно з дослідженнями експериментального болю у тварин зі збереженням свідомості, що були затверджені комітетом з експериментальних досліджень та етичним проблемам Міжнародної Асоціації вивчення болю (IASP). Досліджування

протисудомної дії нового препарату проводилося по відношенню до коразолових судом (100 мг/кг). Відмічався час початку судом та тривалість життя. Вивченню також піддавалася транквілізуюча дія препарату. Виявлялася тривалість снодійної дії під впливом наркотозного засобу – гексеналу. Гексенал вводився внутрішньоочеревинно в дозі 60 мг/кг. Порівнювалася дія введених аналізаторів на контрольній та піддослідній серії тварин.

Результати досліджень та їх обговорення. Вивчення гострої токсичності показало, що LD50 нової сполуки становило 500 мг/кг, тобто досліджена речовина відноситься до помірно токсичних засобів [1, 2].

Вивчення антиноцицептивного ефекту показало, що ведення 1/10 LD50 похідного норборнену супроводжувалося захисною реакцією (облизування задніх кінцівок) з латентним періодом $15,7 \pm 2,0$ секунди (**табл. 1**). Поріг болю через півгодини підвищився на 39,9% ($p < 0,05$). Через 60 хвилин після ін'єкції поріг болю складав $15,8 \pm 1,8$ секунд, тобто збільшився на 41,3% ($p < 0,05$). Беззаспокійлива дія виявилася пролонгованою. Через 1,5 години анальгетичний ефект збільшився на 83% ($p < 0,05$) при високому коефіцієнті вірогідності (3,3). У співставленні з анальгіном констатувалася більш висока анальгетична дія ненаркотичного класичного анальгетику. Ця дія не була досить пролонгованою і через годину значно зменшилася, досягаючи 71,9% ($p < 0,05$), у порівнянні з порогом болю (**табл. 1**). Таким чином, отримані дані свідчать про те, що досліджуваний препарат володіє помірною та досить пролонгованою анальгетичною дією.

У другій серії дослідів вивчався вплив синтезованої сполуки на перебіг конвульсантної активності, викликаній коразолом. Відомо, що значна кількість анальгетиків (наркотичні) сприяють підвищенню судомної активності. Тому вивчення можливості викликати судомний ефект є важливою рисою, від якої залежить застосування беззаспокійливих засобів у травмованих хворих. Позитивною якістю досліджуваного препарату є наявність чітко вираженого протисудомного ефекту. Спостереження показали, що тривалість життя контрольних тварин, яким вводився коразол, складала $11,83 \pm 1,6$ хвилин ($p < 0,05$). У

Таблиця 1
Анальгетична дія нового оригінального сульфоланового похідного норборнену на моделі «hot plate»

Препарат	Статистичні показники	Вихідний стан	Час після введення препарату		
			30хв.	60хв.	90хв.
Досліджувана речовина	$M \pm m$ % змін	$11,2 \pm 0,5$	$15,7^* \pm 2,0$ 39,9	$15,8^* \pm 1,8$ 41,3	$20,5^* \pm 2,7$ 83
Анальгін	$M \pm m$ % змін	$8,9 \pm 0,9$	$20,8^* \pm 1,8$ 133,7	$15,3^* \pm 0,7$ 71,9	–

Примітка: * - відповідає вірогідній відмінності $p < 0,05$.

Таблиця 2
Вплив нового оригінального сульфоланового похідного норборнену на судомну дію коразолу

№ п/п	Препарат	Тривалість життя (хвилини), $M \pm m$	Протисудомна дія, %
1.	Досліджувана речовина	$17,67 \pm 1,0^*$	$\pm 49,37$
2.	Контроль	$11,83 \pm 1,6$	
3.	Анальгін	$12,5 \pm 2,0^*$	$\pm 60,3$
4.	Контроль до анальгін	$7,8 \pm 1,8$	

Примітка: * – відповідає вірогідній відмінності $p < 0,05$.

Таблиця 3
Вплив нового оригінального сульфоланового похідного норборнену на тривалість гексеналового сну

№ п/п	Препарат	Тривалість життя (хвилини) $M \pm m$	Транквілізуюча дія, %
1.	Досліджуваний препарат	$26,0 \pm 1,6^*$	35,26
2.	Контроль до препарату	$19,3 \pm 1,5$	
3.	Анальгін	$36,0 \pm 2,1^*$	42,9
4.	Контроль до анальгін	$26,1 \pm 0,8$	

Примітка: * – відповідає вірогідній відмінності $p < 0,05$.

піддослідній серії тривалість життя після введення нового засобу була вища і досягала $17,67 \pm 1,0$ хвилин ($p < 0,05$) (табл. 2). Таким чином, досліджуваний препарат не тільки не викликав судом, але й надавав протисудомну дію, яка становила 49,37% ($p < 0,05$). У порівнянні з анальгіном вивчена речовина виявила менш виражену дію, ефект класичного ненаркотичного анальгетика дорівнював 60,3% ($p < 0,05$).

В третій серії дослідів вивчався гіпно-седативний ефект нового препарату. Експерименти показали, що тривалість снодійної дії у контрольних тварин становила $19,3 \pm 1,5$ ($p < 0,05$) (табл. 3).

У піддослідній групі мишей час гексеналового сну був значно збільшений і складав $26,0 \pm 1,6$ хвилин ($p < 0,05$). Співставлення дії дослідженої речовини із анальгіном свідчить про невелику перевагу анальгін, транквілізуюча дія якого становила 42,9%

($p < 0,05$). Порівняння фармакологічних властивостей похідного норборнену з ненаркотичним анальгетиком (анальгін) дало можливість встановити такі відмінності: максимальний анальгезуючий ефект анальгін досягав 133,7% ($p < 0,05$); нової сполуки – 83% ($p < 0,05$). По швидкості розвитку анальгетичного ефекту треба відмітити перевагу класичного анальгетика, у якого максимум антиноцицептивної дії спостерігався на 30 хвилині дослідження. Але новий препарат мав дуже чітко виражену тривалість беззаспокійливого ефекту, який навіть через 90 хвилин досягав 83% ($p < 0,05$). Навпаки, дія анальгін різко знижувалася вже через годину після введення. Таким чином, нова речовина має безумовно перевагу відносно пролонгованості дії, що може використовуватися при тривалих больових ефектах. Певну позитивну якість нової сполуки становить її протисудомна дія. Досліди показали, що нова речовина має досить виражену антиконвульсантну активність [5, 8]. У контрольних тварин судомна доза коразолу викликала скорочення тривалості життя до $11,83 \pm 1,6$ хвилин ($p < 0,05$), під впливом нової сполуки цей ефект значно гальмувався і складав $17,67 \pm 1,0$ хвилин, тобто був на 49,37% ($p < 0,05$) більшим. Ефект анальгін відмічався більш вираженим відносно тривалості життя 60,3% ($p < 0,05$). Протисудомна дія асоціюється з поглибленням седативного або транквілізуючого ефекту [6, 7, 10]. Тому для нас мало цікавість порівняння беззаспокійливого ефекту та протисудомної дії з транквілізуючим проявом. Спостереження показали, що досліджувана речовина значно підвищує тривалість наркозу на 35,26% ($p < 0,05$) порівняно з контролем. Цей ефект наближується до дії анальгін, який також підсилював дію гіпно-седативного ефекту на 42,9% ($p < 0,05$).

Зіставляючи отримані ефекти, можна прийти до думки, що нова речовина володіє беззаспокійливим, транквілізуючим, протисудомним ефектами. За ступенем вираженості останні два ефекти близькі до анальгін. Що ж стосується беззаспокійливого ефекту, то дія анальгін безумовно перевищує силу і швидкість дії нової сполуки, однак незаперечною перевагою досліджуваного нами похідного норборнену є його тривалий ефект.

Висновки. Таким чином, отримані результати показали наступне:

1. Нова сполука, сульфоланового похідного норборнену відноситься до групи помірно токсичних препаратів ($LD_{50} = 500,0$ мг/кг).

2. Оригінальне похідне норборнену проявляє помірну беззаспокійливу дію (83%), що по тривалості значно перевищує анальгін.

3. Досліджувана сполука має досить виражену антиконвульсантну дію (49,37%), що по інтенсивності наближується до ефекту анальгину.

4. Новий синтезований препарат виявив певну транквілізуючу дію (35,3%).

5. Тривалий ефект дії нової сполуки може бути використаним при лікуванні важких, з повільним перебігом, больових синдромів.

Перспективи подальших досліджень. Отримані експериментальні дані набувають важливого практичного значення, так як дають змогу запропонувати подальше поглиблене вивчення дії препарату для застосування при болях помірної інтенсивності, які супроводжуються судомним синдромом, у нервово – психічних хворих та хворих, що страждають на епілептичний синдром.

Література

1. Доклінічне вивчення специфічної активності потенціальних проти судомних препаратів: [Методичні рекомендації]; під ред. акад. М. А. Головенко, проф. О. К. Громов : ДФУ МОЗ України, 2003 – 46 с.
2. Доклінічні дослідження лікарських засобів. Експериментальне вивчення токсичної дії потенційних лікарських засобів / [В. М. Коваленко, О. В. Стефанов, Ю. М. Максимов, І. М. Трахтенберг]. – Київ – 2001. – 74 с.
3. Експериментальне вивчення токсичної дії лікарських засобів : [Методичні рекомендації]. – К., 2000. – С. 28.
4. Заровна І. С. Нові аміноспирти та сульфонаміди з сульфаномим фрагментом, які проявляють нейротропну активність / І. С. Заровна, О. Т. Зленко, Д. В. Карпенко, В. О. Пальчиков // Тези доп. національної науково-технічної конференції з міжнародною участю «Актуальні проблеми синтезу і створення нових біологічно-активних сполук та фармацевтичних препаратів». – Львів. – 2013. – С. 33.
5. Общие подходы к проведению клинических испытаний противосудорожных средств у больных эпилепсией : [Методические рекомендации] ; под ред. проф. Громов Л. А., проф. Мальцев В. И. [др.] – К.: ГФЦМЗ Украины, 2004.
6. Пат. № u 2012 01 778. N-(біцикло[2. 2. 1]гепт-5-ен-ендо-2-ілметил)-3-гідрокси-1,1-діоксотіоланіл-4-сульфоніламід, який виявляє анальгетичну та транквілізуючу дію / О. Т. Зленко, В. Й. Мамчур, В. О. Пальчиков, П. Г. Дульнев, Н. П. Шастун, А. В. Іванов; заявл. 17. 02. 2012; опубл. 12. 11. 2012, Бюл. № 21.
7. Пат. № u 2011 08703. Ендо-3-{N-(1,1-діоксотетрагідротіофен-3-іл)карбамоіл}біцикло[2. 2. 1]гепт-5-ен-ендо-2-карбонова кислота, яка виявляє анальгетичну та протисудомну дію / О. Т. Зленко, В. Й. Мамчур, Л. І. Кас'ян, В. О. Пальчиков, П. Г. Дульнев, І. М. Тарабара, М. І. Стефанік; заявл. 11. 07. 2011 ; опубл. 25. 04. 2012, Бюл. № 8.
8. Ушкалова Е. А. Нестероидные противовоспалительные средства – новый взгляд на эффективность и безопасность / Е. А. Ушкалова // Фарматека. – 2006. – № 7 (85). – С. 31-36.
9. Zlenko H. Analgesic activity of bi – and polycyclic frame amines derivatives / H. Zlenko, L. Kasyan, V. Palchikov, V. Opryshko [et al.] : Abstracts Book [“9 th World Congress of Biological Psychiatry”], (Paris, 24 – 26. 05. 2009) / World Federation of Societies of Biological Psychiatry. – Paris, 2009. – P. 433.
10. Tutka P. Molsidomine enhances the protective activity of valproate against pentylenetetrazole – induced seizures in mice / P. Tutka, J. Luszczki, Z. Kleinrok [et al.] // J. Neural. Transm. – 2002. – Vol. 109 (4). – P. 455 – 466.

УДК 615. 214:615. 217. 3:616-092. 9

ДОСЛІДЖЕННЯ НЕЙРОТРОПНОЇ АКТИВНОСТІ НОВОГО ОРИГІНАЛЬНОГО ПРЕПАРАТУ – СУЛЬФОЛАНОВОГО ПОХІДНОГО НОРБОРНЕНУ

Зленко О. Т., Коваленко О. Ю., Фандеева О. О., Заровна І. С.

Резюме. У дослідженнях на білих дорослих лабораторних мишах обох статей було встановлено, що нове синтезоване похідне норборнена відноситься до помірно токсичних сполук. LD50 нового з'єднання дорівнює 500 мг/кг. У дозі 1/10 LD50 було виявлено помірну безпечну дію, при підвищенні порогу болю на термічний подразник на 83% (тривало, протягом 1,5 годин). Ефект анальгину був більш інтенсивним, але короткотривалим. Протисудомна дія вивчаємої сполуки по відношенню до коразолових судом складала 49,37%, декілько нижче за інтенсивністю до анальгину (60,3%). Новий препарат виявляє також транквілізуючу дію, зменшуючи тривалість барбітурового сну на 35,26%.

Ключові слова: біль, анальгезія, судоми, транквілізація, антиконвульсантний ефект.

УДК 615. 214:615. 217. 3:616-092. 9

ИССЛЕДОВАНИЕ НЕЙРОТРОПНОЙ АКТИВНОСТИ НОВОГО ОРИГІНАЛЬНОГО ПРЕПАРАТА – СУЛЬФОЛАНОВОГО ПРОИЗВОДНОГО НОРБОРНЕНА

Зленко Е. Т., Коваленко Е. Ю., Фандеева О. О., Заровная И. С.

Резюме. В опытах на взрослых лабораторных белых мышах обоего пола установлено, что вновь синтезированное производное норборнена является умеренно токсичным веществом. LD50 нового соединения равно 500 мг/кг. В дозе 1/10 LD50 оно проявляет определенное болеутоляющее действие, повышая порог боли на термический раздражитель на 83% (длительно, в течение 1,5 часа). Эффект анальгина был более интенсивным, но кратковременным. Противосудорожное действие изучаемого соединения по отношению к коразоловым судорогам составляло 49,37%, несколько уступая по интенсивности анальгину (60,3%). Новый препарат оказывает транквилизирующее действие, сокращая продолжительность барбитурового сна на 35,26%.

Ключевые слова: боль, анальгезия, судороги, транквилизация, антиконвульсантный эффект.

UDC 615. 214:615. 217. 3:616-092. 9

Studing the Neurotropic Activity the New Substance – Norbopen's Derivarives

Zlenko O. T., Kovalenko O. U., Fandeeva O. O., Zarovna I. S.

Abstract. Convulsive syndrome is one of the more common serious diseases of the nervous system, which is expressed in the form of epileptic seizures congenital or post-traumatic origin. Often patients with a chronic form of this disease observed deviations pain sensitivity. Treatment of complex diseases requires the use of tools like anticonvulsants and analgesic drugs. That is why tools that combine both therapeutic effects – analgesic and anticonvulsant are of great interest.

The experiments were carried out on adult white mouses weighing 20-26 grams. In the first set acute toxicity was determined by the method of Litchfield, Wilcoxon. The effect a new substance was seen in such doses of the substance as 200, 400, 600, 800 mg / kg. The level of analgesic action was studied under the model of "hot plate". Researches were conducted under experimental pain research in animals with preservation of consciousness. An inquiry of the new anticonvulsant substance was carried out in relation to experimental convulses (100 mg / kg). The start of the convulse and duration of life, tranquilizing effect of the substance was marked. Studying the acute toxicity showed that the new compound LD50 is 500 mg / kg, that is investigated substance belongs to moderately toxic substances. Studying antinociceptive effect showed the latent period of $15,7 \pm 2,0$ seconds. Pain threshold after half an hour increased by 39. 9%, after 60 minutes of injection pain threshold increased by 41. 3%. Analgesic effect was prolonged. After 1. 5 hour analgesic effect increased by 83% with a high probability. Thus, these experiments showed that the investigational substance has a moderate and rather prolonged analgesic effect.

In the second series of experiments we studied the effect of the synthesized compound on the course of convulsion activity caused by Corazol. It is known that considerable number of analgesics increase the convulsive activity. A positive quality of investigated drug is a clearly pronounced anticonvulsant effect. The investigational product did not caused the convulse and also provided an anticonvulsant effect, which was 49. 37%.

In the third series of experiments hipno-sedative effect of a new substance was studied and have shown that the duration of hypnotic action in control group of animals was $19,3 \pm 1,5$. In the experimental group of mice hexenal sleep was $26,0 \pm 1,6$ minutes. We found out: the maximum analgesic effect of aspirin reached 133. 7%, a new compound – 83%. So new substance has definitely advantage relatively prolonged actions that can be used for long-term pain effects. New substance has a rather expressed anticonvulsant activity. In control group of animals convulsive dose Corazol caused a reduction of lifetime to $11,83 \pm 1,6$ minutes influenced by the new compound this effect was $17,67 \pm 1,0$ minute, that was 49 37% higher. The effect of Analgin was marked more expressed relatively lifetime to 60. 3%. Anticonvulsant effect is associated with deepening sedation or tranquilizing effect. So we were interested in comparing analgesic effects and anticonvulsant action of tranquilizing manifestation. Observations showed that the substance greatly increases the duration of anesthesia at 35. 26% compared with control. This effect is close to the action of Analgin, which also intensified action hipno-sedation 42. 9%.

We can conclude that a new substance has a soothing, tranquilizing, anticonvulsant effects, last two effects are similar to Analgin. As for the analgesic effect, the effect of Analgin definitely higher than the power and speed of the new compounds, but a huge advantage of norbornen is its lasting effect.

Key words: pain, analgesia, convulsion, tranquilizing, anticonvulsant effects.

Рецензент – проф. Дев'яткіна Т. О.

Стаття надійшла 27. 01. 2014 р