



**КРАТКИЕ СООБЩЕНИЯ УЧАСТНИКОВ
ВСЕРОССИЙСКОЙ КОНФЕРЕНЦИИ
С МЕЖДУНАРОДНЫМ УЧАСТИЕМ
«ИССЛЕДОВАНИЕ ЖИВЫХ СИСТЕМ
В ПОСТГЕНОМНУЮ ЭРУ»**

DOI: <https://doi.org/10.15688/jvolsu11.2018.1.5>

UDC 616.381-002.1

LBC 52.81

**COMPARISON OF THE CENTRAL AND PERIPHERAL COMPONENTS
OF ACTION IN COMPREHENSIVE ANALGESIC ACTIVITY
OF NEW KAPPA-AGONIST**

Viktor V. Batrakov

Volgograd State Medical University, Volgograd, Russian Federation

Darya D. Shamshina

Volgograd State Medical University, Volgograd, Russian Federation

Andrey V. Ivanov

Volgograd State Medical University, Volgograd, Russian Federation

Abstract. Elimination of the pain syndrome is still an urgent task in various fields of medicine. Therefore, the problem of finding new effective and safe analgesics remains today one of the most important. The research is aimed at comparing the central and peripheral analgesic activity of chemical mixture KOR 205 in an experiment in rats. Based on the results of the experimental work, indicators of the maximum possible effect (MVE%) have been determined. The KOR 205 compound has a more pronounced central analgesic effect, compared with peripheral analgesic activity.

Key words: pain syndrome, analgesics, analgesic activity, experiment, rats.

УДК 616.381-002.1

ББК 52.81

**СОПОСТАВЛЕНИЕ ЦЕНТРАЛЬНОГО И ПЕРИФЕРИЧЕСКОГО КОМПОНЕНТОВ
ДЕЙСТВИЯ В СОВОКУПНОЙ ОБЕЗБОЛИВАЮЩЕЙ АКТИВНОСТИ
НОВОГО КАППА-АГОНИСТА**

Виктор Викторович Батраков

Волгоградский государственный медицинский университет, г. Волгоград, Российская Федерация

Дарья Денисовна Шамшина

Волгоградский государственный медицинский университет, г. Волгоград, Российская Федерация

Андрей Валерьевич Иванов

Волгоградский государственный медицинский университет, г. Волгоград, Российская Федерация

Аннотация. Устранение болевого синдрома до сих пор является актуальной задачей в различных сферах медицины. Проблема поиска новых эффективных и безопасных анальгетических средств остается сегодня одной из ключевых. Целью данного исследования было сопоставление центральной и периферической анальгетических активностей соединения KOR 205 в эксперименте у крыс. По результатам экспериментальной работы определялись показатели максимально-возможного эффекта (МВЭ %). Соединение KOR 205 оказывает более выраженное центральное анальгезирующее действие в сравнении с периферической обезболивающей активностью.

Ключевые слова: болевой синдром, анальгетики, обезболивающая активность, эксперимент, крысы.

Введение. Устранение болевого синдрома до сих пор является актуальной задачей в различных сферах медицины. Проблема поиска новых эффективных и безопасных анальгетических средств остается сегодня одной из ключевых [3]. В качестве одних из самых сильных обезболивающих выступают опиоидные анальгетики. Каппа-опиоидные рецепторы вовлечены в регуляцию ноцицепции как на уровне центральных путей проведения болевой чувствительности, контролируя специфические пути ноцицепции нисходящей моноаминергической эфферентацией и тормозя проведение болевой импульсации на спинальном, таламическом и супраталамическом уровнях, а также и на периферическом, влияя на активность периферических сенсорных окончаний и реализацию воспалительного ответа через пути, включающие ERK киназные и PI3K/АКТ/pNOS/NO сигнальные пути [5].

Предварительные исследования, проведенные на кафедре фармакологии и биоинформатики в Волгоградском государственном медицинском университете, показали, что производные бензимидазола оказывают существенное влияние на каппа-рецепторы [1] и позволили выявить соединение под лабораторным шифром KOR 205 с выраженной каппа-агонистической активностью.

Цель – сопоставить центральную и периферическую анальгетические активности соединения KOR 205.

Материалы и методы. Для оценки периферической анальгетической активно-

сти вещества использовался тест Рэндалла-Селитто. Гипералгезия была смоделирована с помощью подкожного введения животным 1% раствора формалина (50 мкл) в переднебоковую поверхность правой задней лапки [4]. Болевой порог определяли через 2–3 мин. с помощью РАМ-системы UgoBasile (Италия) на фоне постоянно увеличивающегося механического давления, которое должно обеспечивать плавное увеличение нагрузки на пораженную конечность до появления реакции «отдергивания лапки». Величиной болевого порога являлся вес в граммах, при достижении которого проявлялся данный поведенческий рефлекс. Идентичность приложенной силы у разных животных обеспечивал программный контроль эксперимента и отображение в режиме реального времени силы и заданной скорости воздействия. Исследуемое соединение вводилось внутривентриально в дозе 10 мг/кг, препарат сравнения диклофенак вводился в дозе 25 мг/кг за 30 мин до эксперимента. Антиноцицептивный эффект соединений рассчитывали по изменению порогов болевой реакции в сравнении с группой контроля.

Центральное анальгетическое действие оценивалось на модели «горячая пластина». Животные помещались на разогретую до 55 °С медную пластину диаметром 15 см, окруженную пластиковым цилиндром. Критерием оценки порога болевой чувствительности являлось латентное время ноцицептивной реакции в виде облизывания задних лап [2]. Время максимальной экспози-

ции составляло 30 секунд. В качестве критерия анальгетического эффекта было принято статистически значимое увеличение времени возникновения ноцицептивной реакции после введения соединений в сравнении с контролем.

По результатам экспериментальной работы определялись показатели максимально-возможного эффекта (МВЭ %) по формуле:

$$\% \text{МВЭ} = \frac{\text{ЛПо} - \text{ЛПк}}{30 - \text{ЛПк}} \times 100\%.$$

Соотношение МВЭ % в двух тестах оценено через показатель отношения $\Delta \text{МВЭ} \%$, определяемое, как отношение $\text{МВЭ} \%_{(\text{центр.})}$ к $\text{МВЭ} \%_{(\text{перифер.})}$.

Данные обрабатывали статистически при помощи компьютерной программы GraphPadPrism 5.0.

Результаты. При изучении анальгетической активности в группе контрольных животных рефлекс отдергивания лапки происходил при достижении веса $667,4 \pm 23,3$ г. Изучаемое соединение в дозе 10 мг/кг достоверно увеличивало порог «отдергивания лапки» на 45 % и превосходило препарат сравнения в 1,5 раза.

Время реагирования в тесте «горячая пластина» оценивалось как латентный период ноцицептивной реакции. В группе контроля латентный период составил $8,25 \pm 0,30$ секунд. При сопоставлении МВЭ исследуемого вещества и референтного препарата буторфанола установлено, что данный показатель соединения KOR 205 соответствовал 67 % и был

выше такового для буторфанола в 1,6 раза (44 % соответственно).

Показатель $\Delta \text{МВЭ} \%$, отражающий соотношение центральной анальгетической активности к периферической равен 1,76 ($67 \%_{(\text{центр.})} / 45 \%_{(\text{перифер.})}$). Это указывает на то, что исследуемое соединение KOR 205 оказывает на 76 % более мощное центральное анальгетическое действие по сравнению с периферической обезболивающей активностью.

Выводы. Соединение KOR 205 оказывает более выраженное центральное анальгезирующее действие по сравнению с периферической обезболивающей активностью.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Фторфенилпроизводные конденсированных бензимидазолов, селективные каппа-агонисты / А. А. Спасов [и др.] // Биологические основы индивидуальной чувствительности к психотропным средствам: Материалы 5-й Международной конференции, г. Москва, 1–4 июня 2010 г. – М. : 2010. – С. 83.
2. Bars, D. L. Animal models of nociception / D. L. Bars, M. Gozariu, S. W. Cadden // Pharmacol. Rev. – 2001. – Vol. 53. – P. 597–652.
3. Bodnar, R. J. Endogenous opiates and behavior: 2014. / R. J. Bodnar // Endogenous opiates and behavior. – 2014. – Vol. 454. – P. 485–487.
4. Randall, L. O. A method for measurement of analgesic activity on inflamed tissue / L. O. Randall, J. J. Selitto // Arch. Int. Pharmacodyn. Ther. – 1957. – Vol. 111 (4). – P. 409–419.
5. Stimulation of peripheral Kappa opioid receptors inhibits inflammatory hyperalgesia via activation of the PI3K/АКТ/nNOS/NO signaling pathway / T. M. Cunha [et al.] // Mol Pain. – 2012.

Information about the Authors

Viktor V. Batrakov, Student, Department of Pharmacology, Volgograd State Medical University, Pavshikh Bortsov Sq., 1, 400131 Volgograd, Russian Federation, east.west.south96@gmail.com.

Darya D. Shamshina, Student, Department of Pharmacology, Volgograd State Medical University, Pavshikh Bortsov Sq., 1, 400131 Volgograd, Russian Federation, post@volgmed.ru.

Andrey V. Ivanov, Student, Department of Pharmacology, Volgograd State Medical University, Pavshikh Bortsov Sq., 1, 400131 Volgograd, Russian Federation, superjuggger88@gmail.com.

Информация об авторах

Виктор Викторович Батраков, студент, кафедра фармакологии, Волгоградский государственный медицинский университет, пл. Павших Борцов, 1, 400131 г. Волгоград, Российская Федерация, east.west.south96@gmail.com.

Дарья Денисовна Шамшина, студент, кафедра фармакологии, Волгоградский государственный медицинский университет, пл. Павших Борцов, 1, 400131 г. Волгоград, Российская Федерация, post@volgmed.ru.

Андрей Валерьевич Иванов, студент, кафедра фармакологии, Волгоградский государственный медицинский университет, пл. Павших Борцов, 1, 400131 г. Волгоград, Российская Федерация, superjugger88@gmail.com.