

А. І. Юрченко

**Скринінг аналгетичної дії похідних  
4-оксо(аміно-)хіназоліну**

Вінницький національний медичний університет імені М. І. Пирогова

*Ключові слова: аналгетична дія, похідні 4-оксо(аміно-)хіназоліну, диклофенак натрію, кетанов*

Оскільки проблема знеболювання займає одне з центральних місць у сучасній медицині, сьогодні ненаркотичні аналгетики та нестероїдні протизапальні препарати набули широкого використання їх у клініці для фармакокорекції больових синдромів різного генезу [1]. Однак, враховуючи частоту виникнення на тлі вказаних лікарських засобів таких побічних ефектів, як улцерогенна дія, нефро-, гемо- та гепатотоксичність, застосування їх у практичній медицині обмежене, а подекуди і протипоказане [2]. Тому залишається актуальним пошук хімічних речовин, перспективних для створення більш ефективних та безпечних знеболюючих препаратів.

Аналізуючи дані наукової літератури, увагу привернули нові похідні 4-оксо(аміно-)хіназоліну з церебро- та стреспротекторною дією [3] та доведеною низькою токсичністю [4]. Також відомо, що їхні структурні аналоги – похідні (3-R-2 оксо-2Н-[1,2,4]тріазіно-[2,3-с]хіназолін-6-іл) карбонових кислот, є носіями аналгетичної активності [5]. Широкий фармакологічний потенціал сполук цього класу дає підставу сподіватись на наявність у них знеболюючої дії, що й стало підставою для проведення даного дослідження.

Для дослідження взято 18 оригінальних похідних 4-оксо(аміно-)хіназоліну (їхні лабораторні шифри наведено в таблиці), синтезованих на кафедрі фармацевтичної хімії Запорізького державного медичного університету під керівництвом професора С. І. Коваленка.

*Мета дослідження* – встановити наявність та охарактеризувати ступінь аналгетичного ефекту похідних

4-оксо(аміно-)хіназоліну, виявити сполуки-лідери, придатні для поглибленого вивчення їхніх фармакологічних властивостей.

**Матеріали та методи.** Експерименти проведено на нелінійних щурах-самцях, масою 160–250 г, яких утримували у віварії Вінницького національного медичного університету імені М. І. Пирогова на стандартному водно-харчовому раціоні при вільному доступі до води та їжі. Кожну речовину досліджували на групі тварин з 7 особин у дозі 10 мг/кг (взято емпірично), при внутрішньочеревинному (в/ч) уведенні. Як референс-препарат використовували ампульні розчини 2,5 % диклофенаку натрію («Nemofarm» AD, Сербія) та 0,3 % кетанову («Ranbaxy Laboratories Limited», Індія) у такій самій дозі.

Аналгезуючу дію досліджували на моделі больового синдрому, викликаного термічним подразненням у тесті занурювання хвоста щурів у гарячу воду 50 °С [6]. Знеболюючу дію кожної речовини оцінювали за показником максимального збільшення тривалості латентного періоду ноцицептивного ефекту на 30-й або 60-й хв після введення досліджуваних сполук у % відносно початкового показника, прийнятого за 100 %.

Цифрові дані обробляли методом варіаційної статистики з використанням t-критерію Ст'юдента. Вірогідними вважали зміни показників при  $P \leq 0,05$  [7].

**Результати та їх обговорення.** Із даних, наведених у таблиці, видно, що при одноразовому введенні щурам досліджуваних сполук у дозі 10 мг/кг в/ч подібно до референс-препаратів спостерігається збільшення тривалості латентного періоду больової реакції тварин відносно фонового показника, що може бути ознакою наявності аналгетичного ефекту.

Аналгетична активність похідних 4-оксо(аміно-)хіназоліну ( $M \pm m$ ,  $n = 7$ )

Шифр сполук	Доза мг/кг, в/о	Латентний період больової реакції, % відносно початкового показника
ПК-66	10,0	+169,6 ± 18,9*#
ПК-176	10,0	+128,0 ± 18,6*#
ПК-195	10,0	+126,4 ± 12,2*#
ПК-199	10,0	+96,0 ± 25,4*
Х-1	10,0	+88,2 ± 19,4*
ПК-51	10,0	+74,4 ± 20,8*
ПК-53	10,0	+73,0 ± 25,2
ПК-157	10,0	+73,0 ± 23,5*
ПК-193	10,0	+71,4 ± 21,2*
ПК-166	10,0	+66,5 ± 22,5
ПК-210	10,0	+50,9 ± 6,0*
ПК-32	10,0	+47,4 ± 19,3
ПК-41	10,0	+46,0 ± 11,9*
ПК-103	10,0	+44,20 ± 4,68*
ПК-205	10,0	+37,0 ± 7,5*
ПК-42	10,0	+30,0 ± 5,9*
Кетанов	10,0	+144,0 ± 2,4*
Диклофенак	10,0	+80,40 ± 1,95*

Примітка. \* $P \leq 0,05$  відносно початкового (фонового) показника; # $P \leq 0,05$  відносно диклофенаку.

Найефективнішими виявилися похідні з лабораторними шифрами ПК-66, ПК-176 та ПК-195, які за величиною знеболюючого ефекту практично зіставлялись з кетановом, перевищуючи дію диклофенаку натрію. На тлі вказаних похідних 4-оксо(аміно-)хіназоліну спостерігали збільшення тривалості латентного періоду больової реакції відносно початкового показника відповідно на 169,6 %; 128,0 % та 126,4 % проти 144 % під впливом кетанову та 80,4 % на тлі диклофенаку натрію. Деяко менший за величиною знеболюючий ефект спостерігався під впливом сполук з лабораторними шифрами ПК-199, ПК-51, ПК-53, ПК-157, ПК-193, ПК-166 та Х-1, які за ефективністю в даному експерименті співставлялись з диклофенаком (табл.).

Знеболююча дія решти досліджуваних речовин була значно меншою. При цьому вони поступались як кетанову, так і диклофенаку натрію.

Оцінюючи результати проведеного дослідження, можна зазначити, що сполуками-лідерами за ступенем аналгетичного ефекту в даному експерименті є речовини з лабораторними

шифрами ПК-66, ПК-176 та ПК-195, які в дозах 10 мг/кг в/о вірогідно перевершували дію диклофенаку натрію (10 мг/кг в/ч) відповідно у 2,1; 1,6 та 1,6 разу та були близькі до ефекту кетанову (10 мг/кг в/ч).

Саме ці сполуки обрано для подальшого, більш глибокого вивчення їхніх аналгетичних властивостей та механізмів дії.

## Висновки

1. На моделі болю, викликаного термічним подразненням в щурів встановлено, що похідним 4-оксо(аміно-)хіназоліну притаманна знеболююча дія, що в найбільшому ступені проявилася в сполук з лабораторними шифрами ПК-66, ПК-176 та ПК-195.
2. За ступенем аналгетичного ефекту сполуки ПК-66, ПК-176 та ПК-195 у дозі 10 мг/кг в/ч близькі до кетанову (10 мг/кг в/о), вірогідно перевищуючи диклофенак: тривалість латентного періоду больової реакції на їхньому тлі зроста відповідно на 169,6 %, 128,0 %, 126,4 % проти 144 % (кетанов) та 80,4 % (диклофенак) відносно початкового показника.

1. Вікторов О. П. Проблеми застосування анагетиків-антипіретиків відповідно до критеріїв їх безпеки / О. П. Вікторов, В. Г. Кучер, О. В. Кашуба // Український ревматологічний журнал.– 2006.– № 2 (24).– С. 4–9.
2. Нестероїдні протизапальні препарати: ефективність, доступність, прийнятність для пацієнта / Чекман І. С., Вікторов О. П., Горчакова Н. О. [та ін.] // Фармаконагляд за безпекою застосування.– К.: Поліграф плюс, 2011.– 117 с.
3. Ходаківський О. А. Нейропротекторна дія похідних 4-оксо(аміно-)хіназоліну при експериментальній ішемії головного мозку: автореф. дис... канд. мед. наук: 14.03.05 / О. А. Ходаківський; Одес. держ. мед. ун-т.– О., 2009.– 21 с.– укр.
4. Павлов С. В. Церебропротективна активність похідних (4-оксо-4-Н-хіназолін-3-іл)-алкіл (арил) карбонових кислот в умовах іммобілізаційного стресу : автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. мед. наук : спец. 14.03.05. «Фармакологія» / С. В. Павлов.– К., 2007.– 17 с.
5. Скринінг анагетичної активності в ряду похідних (3-Р-2-оксо-2Н-[1,2,4]тріазіно-[2,3-с] хіназолін-6-іл) карбонових кислот / Г. І. Степанюк, Н. Г. Черноіван, С. І. Коваленко [та ін.] // Фармакологія та лікарська токсикологія.– 2011.– № 1 (20).– С. 52–54.
6. Лекарственные средства. Биоскрининг: под ред. А. В. Стефанова.– К.: Авиценна, 1998.– С. 56–58.
7. Лапач С. Н. Статистика в науке и бизнесе: практическое руководство / С. Н. Лапач, А. В. Чубенко, П. Н. Бабич.– К.: Морион, 2002.– 640 с.

**А. И. Юрченко**

### **Скрининг анальгетической активности в ряду производных 4-оксо(амино-) хиначолина**

В опытах на лабораторных крысах на модели боли (термическое раздражение – тест погружения хвоста) установлено, что для исследуемых веществ характерно анальгетическое действие. На это указывало (аналогично влиянию диклофенак натрия и кетанова) увеличение продолжительности латентного периода болевой реакции относительно фонового показателя после однократного внутривентриального введения исследуемых соединений в организм животных в дозе 10 мг/кг. Наиболее эффективными оказались вещества с лабораторными шифрами ПК-66, ПК-176, ПК-195, которые по величине анальгетического действия статистически значимо превосходили диклофенак натрия и были сопоставимы с кетановом. Данные производные представляют интерес для дальнейшего, более глубокого изучения их фармакологических свойств.

*Ключевые слова: анальгетическое действие, производные 4-оксо (амино-) хиначолина, диклофенак натрия, кетанов*

**A. I. Yurchenko**

### **Screening of analgesic action of 4-oxo (amino) quinasoline derivatives**

On the model of pain in rats (the thermal irritation of tail) found that analgesic effect is inherent in the derivatives. This was indicated by the prolongation of the latent period after a single injection of the substances to the animals. The greatest analgesic activity was detected in compounds with laboratory code PC-66, 176, 195 prevails to the efficiency of sodium diclofenac and close of ketanov. Marked derivatives are of interest for in-depth study of their pharmacological properties.

*Key words: analgetic activity, derivatives 4-oxo (amino-) quinasoline, sodium diclofenac, ketanov*

Надійшла: 01.12.2012 р.

**Контактна особа:** Юрченко Ганна Іванівна, асистент, кафедра фармації, ВНМУ імені М. І. Пирогова, вул. Пирогова 56, м. Вінниця, 21018.  
Тел.: +38 0 63 140 81 03. Електронна пошта: annachivanna@gmail.com