

**ПОИСК НОВЫХ АНАЛЬГЕТИЧЕСКИХ СРЕДСТВ СРЕДИ  
ПРОИЗВОДНЫХ 2-N-R'-МЕТИЛИДЕН-5-  
СУЛЬФАМОИЛАНТРАНИЛОВОЙ КИСЛОТЫ ДЛЯ  
КУПИРОВАНИЯ АБДОМИНАЛЬНОГО  
СИНДРОМА В ПРАКТИКЕ СЕМЕЙНОГО ВРАЧА**

Л.В. Григорьева

*Харьковский национальный университет им. В.Н. Каразина*

**Введение**

Проблема обезболивания занимает одно из важных мест в практике семейного врача современной клинической медицины [3]. Болевой синдром сопровождает многие заболевания [8, 10], поэтому большое значение имеет применение нестероидных противовоспалительных средств (НПВС) как препаратов симптоматической терапии. Анальгетический эффект НПВС направлен на периферические механизмы формирования боли и связан с уменьшением синтеза простагландинов, лейкотриенов, биогенных аминов и кининов [13]. Все болеутоляющие лекарственные средства в зависимости от механизма действия и особенностей клинического применения делятся на наркотические и ненаркотические [1, 5, 6]. В целом ненаркотические анальгетики можно охарактеризовать как препараты, способные подавлять систему восприятия боли (ноцицептивную систему), не нарушая общую болевую чувствительность, не искажая сознания и не выключая иные виды чувствительности [14].

Ненаркотические анальгетики играют важную терапевтическую роль в коррекции воспалительных заболеваний брюшной полости сопровождающихся болевым синдромом и множества других патологических состояний [11, 12, 15].

По степени влияния на активность циклооксигеназы (ЦОГ) все НПВС подразделяются на неселективные ингибиторы, способные блокировать и ЦОГ-1 и ЦОГ-2, и селективные, угнетающие активность преимущественно ЦОГ-2. За счет блокады ЦОГ-2 препараты проявляют болеутоляющее и противовоспалительное действие, а блокада активности ЦОГ-1 приводит к подавлению защитного действия простагландинов и развитию побочных эффектов [5, 16].

Наиболее распространенным нежелательным действием НПВП является гастропатия, которая проявляется изъязвлением слизистой ЖКТ, а зачастую сопровождается перфорацией и кровотечением [13].

Основная причина указанного эффекта обусловлена блокадой ЦОГ, стимулирующей в организме синтез гастропротекторных простагландинов, которые обеспечивают защиту слизистой оболочки желудка, стимулируя секрецию бикарбонатов и слизи, подавляют секрецию соляной кислоты. Неселективные ингибиторы ЦОГ вызывают поражения ЖКТ чаще, чем селективные, поскольку гастропротекция обеспечивается в основном активностью ЦОГ-1. Препараты из группы НПВС обладают, кроме того, прямым раздражающим действием на слизистую оболочку желудка, что также является негативным фактором и способствует развитию гастропатий [6].

Практика свидетельствует, что даже кратковременный прием небольших доз НПВС способен вызвать отрицательные реакции. Регистрируемые негативные эффекты лекарственной терапии НПВС определяются частотой их клинического применения. Согласно мировой статистике, НПВС ежегодно во всем мире принимает более 300 млн. человек, причем лишь 100 млн. пациентов - по назначению врача, остальные - в качестве безрецептурных препаратов [12].

В связи с этим поиск новых эффективных и безопасных фармакологических веществ, обладающих анальгетической активностью, является актуальной проблемой экспериментальной фармакологии [4]. Результаты компьютерного прогноза возможных видов фармакологической активности, выполненные по программе PASS, свидетельствуют о высокой вероятности наличия анальгетических свойств у производных 5-N,N-диэтилсульфамоил-N-фенилантраниловой кислоты, что послужило основанием для проведения данных исследований.

**Связь работы с научными программами, планами, темами:** исследование выполнено в рамках научной программы научно-исследовательских работ Национального фармацевтического университета по проблеме «Создание новых лекарственных препаратов» (№ госрегистрации 0198U007008).

**Целью** настоящего исследования явилось изучение влияния производных 2-N-R'-метилиден-5-сульфамоилантраниловой кислоты на возбудимость висцеральных ноцицепторов.

**Материалы и методы исследований**

Объектом исследования были выбраны 9 впервые синтезированных соединений в ряду производных 5-N,N-диэтил-

сульфамоил-N-фенилантраниловой кислоты. Анальгетическую активность указанных веществ изучили в опытах на белых крысах линии Вистар массой 160-185 г на модели «уксусных корчей» при рефлекторном воздействии уксусной кислоты на возбудимость висцеральных ноцицепторов. Корчи вызывали внутрибрюшинным введением 0,75 % водного раствора уксусной кислоты в дозе 1 мл на 100 г массы тела животного. Подсчет числа корчей проводили, спустя 30 минут после внутрибрюшинного введения уксусной кислоты, в течение 30 минут. Изучаемые вещества вводили внутривентрикулярно в дозе 0,05 ЛД<sub>50</sub>, с помощью металлического зонда, за 30 минут до введения уксусной кислоты. Уменьшение количества корчей у крыс, по сравнению с контрольной группой, служило показателем анальгетической активности исследуемых веществ. Анальгетическую активность выражали в процентах снижения числа уксусных корчей у опытных животных по сравнению с контрольными группами [9].

При проведении экспериментальных исследований животные находились в стандартных условиях в соответствии с нормами и принципами Директивы Совета ЕС по вопросам защиты хребетных животных, которых использовали для экспериментальных и других научных целей [2].

Полученные результаты обработаны общепринятыми методами вариационной статистики по критерию t Стьюдента с использованием программного обеспечения Office-2003, электронных таблиц Excel [7, 9].

#### Полученные результаты и их обсуждение

Анализ экспериментальных данных показывает (табл. 1), что среди производных 2-N-R'-метилиден-5-сульфамоилантраниловой кислоты (соед. № 1-9) умеренный антиноцицептивный эффект оказало соединение № 1 - 2-N-бензиленметилиден-5-сульфамоилантраниловой кислоты, которое в дозе 11,9 мг/кг вызывало повышение порога рефлекторной возбудимости висцеральных ноцицепторов и уменьшение количества уксусных корчей на 8 %. Замена во 2-м положении фенильного кольца молекулы производных 2-N-R'-метилиден-5-сульфамоилантраниловой кислоты 2-N-бензиленметилденного (соед. № 1) заместителя на 2-N-нитробензиленметилденный (соед. № 2) привело к увеличению обезболивающего эффекта на 15,4 %.

Замена двух атомов водорода (соед. № 2) в сульфоильной группе, находящейся в 5-м положении молекулы антраниловой

кислоты, на два метильных радикала привело к стимуляции рефлекторной возбудимости висцеральных ноцицепторов и усилению анальгетического эффекта на 5,7 %.

Таблица 1

Анальгетическая активность производных 2-N-R'-метилиден-5-сульфамоилантраниловой кислоты (n=7)

| Соединение №      | Доза, мг/кг | Рефлекторная реакция    |              |                               |
|-------------------|-------------|-------------------------|--------------|-------------------------------|
|                   |             | Количество корчей (M±m) | % к контролю | Анальгетическая активность, % |
| 1                 | 11,9        | 62,9±3,1                | 92,0         | 8,0                           |
| 2                 | 16,9        | 52,4±2,2*               | 76,6         | 23,4                          |
| 3                 | 1,4         | 48,5±2,8*               | 70,9         | 29,1                          |
| 4                 | 6,9         | 40,2±2,1*               | 58,8         | 41,2                          |
| 5                 | 12,5        | 51,4±1,9*               | 75,1         | 24,9                          |
| 6                 | 7,5         | 56,2±2,8                | 82,2         | 17,8                          |
| 7                 | 15,9        | 55,5±3,4                | 81,1         | 18,9                          |
| 8                 | 2,1         | 72,0±4,3                | 105,3        | -                             |
| 9                 | 12,1        | 74,3±3,4                | 108,6        | -                             |
| Диклофенак натрия | 8,0         | 38,9±2,9*               | 56,9         | 43,1                          |
| Контроль          | -           | 68,4±4,2                | 100          | -                             |

Примечание: \* обозначена достоверность P<0,05.

Увеличение рефлекторной возбудимости висцеральных ноцицепторов наблюдали после введения во 2-е положение молекулы производных 2-N-R'-метилиден-5-сульфамоилантраниловой кислоты 2',4'-дихлорбензильного радикала (соед. № 4), вместо 2-нитробензильного (соед. № 2). Под действием соединения № 4, в дозе 6,9 мг/кг был зарегистрирован максимальный анальгетический эффект, рефлекторная возбудимость повысилась на 41,2 % (p<0,05).

Замена двух атомов водорода (соед. № 4) в сульфоильной группе находящейся в 5-м положении молекулы антраниловой кислоты на два метильных радикала (соед. № 5) привела к понижению рефлекторной возбудимости висцеральных ноцицепторов и уменьшению обезболивающего действия на 24,9 %.

Введение в 5-е положение молекулы производных 2-N-R'-метилиден-5-сульфамоилантраниловой кислоты гексильного (соед.

№ 8) и гептильного (соед. № 9) заместителей привело к утрате влияния на рефлекторную возбудимость висцеральных ноцицепторов.

Введение фенилэтильного радикала в 5-е положение фенильного ядра антраниловой кислоты (соед. № 6) и фурильного (соед. № 7) привело к утрате анальгетической активности.

Можно предположить, что анальгетический эффект изученных производных 2-N-R'-СН-илиден-5-сульфамойлантраниловой кислоты реализуется за счет ингибирования экспрессии генов, ответственных за синтез лейкотриенов [13].

Таким образом, среди изученных производных 2-N-R'-метилен-5-сульфамойлантраниловой кислоты наибольшей анальгетической активностью обладает соединение № 4, которое снижает чувствительность висцеральных ноцицепторов на 41,2 % и по анальгетической активности сопоставимо с диклофенаком натрия.

#### Выводы

1. Соединение № 4 - 2-N-(2',4'-дихлорбензил)метилен-5-сульфамойлантраниловой кислоты снижает чувствительность висцеральных ноцицепторов на 41,2 % и по анальгетической активности сопоставимо с диклофенаком натрия.

2. Установленные результаты могут позволить рекомендовать производные 2-N-R'-метилен-5-сульфамойлантраниловой кислоты для дальнейшего синтеза и проведения фармакологического скрининга с целью разработки препаратов лечения болевых и воспалительных процессов разной этиологии.

#### Литература

1. Ананьева Л.П. *Современные противоболевые средства* / Л.П. Ананьева, Е.В. Подчуфарова. - М., 2005. - 157 с.
2. *Доклінічні дослідження лікарських засобів* / За ред. О.В. Стефанова. - Київ: Авіцена, 2001. - 528 с.
3. *Загальна практика-сімейна медицина* / За ред. О.В. Синяченка. - Донецьк: Норд-Прес, 2011. - 670 с.
4. Каратеев А.Е. *Гастродуоденальная переносимость нимесулида (нимесил, Berlin Chemie) у больных с язвенным анамнезом: первое проспективное исследование безопасности селективных ЦОГ-2 ингибиторов у больных с высоким риском развития НПВП-индуцированных гастропатий* / А.Е. Каратеев, Д.Е. Каратеев, Е.Л. Насонов // *Научно-практическая ревматология*. - 2003. - № 1. - С. 45-48.

5. Каратеев А.Е. *Применение нестероидных противовоспалительных препаратов. Клинические рекомендации* / А.Е. Каратеев, Н.Н. Яхно, Л.Б. Лазебник. - М.: ИМА-ПРЕСС, 2009. - 167 с.

6. Колобов С.В. *Терапия НПВП в общей медицинской практике: методические рекомендации* / С.В. Колобов [и соавт.]. - М., 2006. - 31 с.

7. Лапач С.Н. *Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием EXCEL* / С.Н. Лапач, А.В. Чубенко, П.Н. Бабич. - Киев: Морион, 2000. - 320 с.

8. Осипенко М.Ф. *Хроническая абдоминальная боль и синдром раздраженного кишечника* / М.Ф. Осипенко, С.И. Хомин, А.Н. Рыжичкина // *Лечащий врач*. - 2011. - № 2. - С. 8-14.

9. Сернов Л.Н. *Элементы экспериментальной фармакологии* / Л.Н. Сернов, В.В. Гацура. - М., 2000. - 352 с.

10. Шульпекова Ю.В. *Симптом висцеральной боли при патологии органов пищеварения* / Ю.В. Шульпекова, В.Т. Ивашкин // *Врач*. - 2008. - № 9. - С. 12-16.

11. Drossman D.A. *Severe and refractory chronic abdominal pain* / D.A. Drossman // *Clin Gastroenterol Hepatol*. - 2008. - Vol. 6, № 9. - P. 978-982.

12. Pilotto A. *The risk of upper gastrointestinal bleeding in elderly users of aspirin and other non-steroidal anti-inflammatory drugs: the role of gastroprotective drugs* / A. Pilotto, M. Franceschi, G. Leandro // *Aging Clin Exp Res*. - 2003. - Vol. 15, № 6. - P. 494-499.

13. Sachs C. *Oral analgesics for acute nonspecific pain* / C. Sachs // *Am. Fam. Physician*. - 2005. - Vol. 71. - P. 913-918.

14. Schmidt L.E. *Alpha-fetoprotein is a predictor of outcome in acetaminophen-induced liver injury* / L.E. Schmidt, K. Dalhoff // *Hepatology*. - 2005. - Vol. 41, № 1. - P. 26-31.

15. Wang P. *Determination of ibuprofen in dog plasma by liquid chromatography and application in pharmacokinetic studies of an ibuprofen prodrug in dogs* / P. Wang, M. Qi, L. Liu, L. Fang // *J. Pharm. Biomed. Anal.* - 2005. - Vol. 38, № 4. - P. 714-719.

16. Wilcox C.M. *Patterns of use and public perception of over-the-counter pain relievers: focus on nonsteroidal anti-inflammatory drugs* / C.M. Wilcox, B. Cryer, G. Triadafilopoulos // *J. Rheumatol.* - 2005. - Vol. 32, №11. - P. 2218-2224.

#### Резюме

**Григор'єва Л.В.** Пошук нових анальгетичних засобів серед похідних 2-N-R'-метіліден-5-сульфамойлантранілової кислоти для купірування абдомінального синдрому в практиці сімейного лікаря.

Проведено дослідження впливу похідних 2-N-R'-метіліден-5-сульфамойлантранілової кислоти на рефлекторну збудливість висцеральних ноцицепторів у щурів. Встановлено, що сполука № 4 - 2-N-(2',4'-дихлорбензил)метіліден-5-

сульфамойлантранілової кислоти знижує чутливість вісцеральних ноцицепторів на 41,2 % і за анальгетичної активності порівнянна з диклофенаком натрію.

**Ключові слова:** 2-N-(2',4'-дихлорбензил)метиліден-5-сульфамойлантранілової кислоти, ноцицептори, анальгетична активність.

#### Резюме

**Григорьева Л.В.** Поиск новых анальгетических средств среди производных 2-N-R'-метиліден-5-сульфамойлантранілової кислоти для купирования абдоминального синдрома в практике семейного врача.

Проведено исследование влияния производных 2-N-R'-метиліден-5-сульфамойлантранілової кислоти на рефлекторную возбудимость висцеральных ноцицепторов у крыс. Установлено, что соединение № 4 - 2-N-(2',4'-дихлор-бензил)метиліден-5-сульфамойлантранілової кислоти снижает чувствительность висцеральных ноцицепторов на 41,2 % и по анальгетической активности сопоставимо с диклофенаком натрия.

**Ключевые слова:** 2-N-(2',4'-дихлорбензил)метиліден-5-сульфамойлантранілової кислоти, ноцицепторы, анальгетическая активность.

#### Summary

**Grigorieva L.V.** Searching new analgetic drugs among 2-N-R'- methylidene-5-sulfamoylanthranilic acid derivatives. Using these drugs for abdominal syndrome pain management in family doctor's practice.

It was made research of influence of 2-N-R'-methylidene-5-sulfamoylanthranilic acid derivatives on rat's reflex excitability of visceral nociceptors. It was determined that compound №4 - 2-N-(2',4'-dichlorobenzyl)methylidene-5-sulfamoyl-anthranilic acid decreases excitability of visceral nociceptors on 41.2 % and it is comparable with diclofenac sodium by analgetic activity.

**Key words:** 2-N-(2',4'-dichlorobenzyl)methylidene-5-sulfamoylanthranilic acid, nociceptors, analgetic activity.

**Рецензент:** д.фарм.н., проф. Б.А. Самура

УДК 616.12-008.318-06:612.013.7

## АНТИОКСИДАНТНА АКТИВНІСТЬ ХІНОЛІНАМІДЕТАНУ

**О.І. Залюбовська, М.Є. Березнякова, О.М. Литвинова,  
В.В. Зленко, Г.П. Фоміна, Л.В. Карабут**  
Національний фармацевтичний університет (Харків)

#### Вступ

Інтерес до використання хінолін-карбонових кислот та їх похідних для створення лікарських засобів обумовлений важливою роллю їх метаболітів в мітохондріальних енергетичних процесах і високою ефективністю при різних патологічних станах, які супроводжуються порушенням енергетичного метаболізму і тканинного дихання [5,7].

**Мета** роботи – дослідити вплив субстанції хінолінамідетану на активність перекисного окислення ліпідів в умовах гострої регіональної ішемії міокарду.

**Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.** Дані дослідження виконані згідно з планом науково-дослідних робіт Національного фармацевтичного університету за темою «Фармакологічні дослідження біологічноактивних речовин та лікувальних засобів синтетичного та біологічного походження, їх застосування в медичній практиці».

#### Матеріал та методи дослідження

Гостру регіонарну ішемію міокарду викликали за методом R.V. Jennings під етамінал-натрієвим наркозом (40мг/кг внутрішньовенно) [11]. Активність перекисного окислення ліпідів та ключових ферментів антиоксидантної системи визначали шляхом забору у декапітованих тварин сироватки крові і міокарду. Останній гомогенізували в п'ятикратному обсязі молярного фізіологічного розчину, центрифугували при 41,67 с<sup>-1</sup> протягом 15 хв. і брали супернатант для дослідження. У сировотці та міокарді вивчали вміст ТБК-продуктів (ді-і трієнових кон'югат), шіффових підстав (флюоресцируючих продуктів) і супероксиддісмутазну активність за методом В.Б. Гаврилова і М.І. Мішкорудної [9,10].

Ступінь пошкодження міокарда і їх мембран вивчена на електронному мікроскопі EM 100 БР шляхом перегляду контрастованих уранілацетатом і цитратом свинцю ультратонких зрізів міокарду.