



Оригинальное исследование
УДК 615.212:547:616–092.9
<http://dx.doi.org/10.35177/1994-5191-2024-2-8>

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ДОКЛИНИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ АНАЛЬГЕТИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ 3-ЦИАНО-1,4-ДИГИДРОПИРИДИНОВ, ПРОИЗВОДНЫХ ЦИАНОТИОАЦЕТАМИДА, В ТЕСТЕ ТЕПЛОВОЙ ИММЕРСИИ ХВОСТА ПРИ ПОГРУЖЕНИИ В ГОРЯЧУЮ ВОДУ

Александр Владимирович Бочев

Луганский государственный медицинский университет имени Святителя Луки, Луганск, Россия,
bochev.97@mail.ru, <https://orcid.org/0009-0007-2731-5394>

Аннотация. Перспективы доклинических исследований анальгетических средств по-прежнему имеют большое значение, поскольку они играют ключевую роль в разработке новых эффективных и безопасных лекарственных средств для лечения боли. Синтезированные нами новые 3-циано-1,4-дигидропиридины, производные цианотиоацетамида, были подвергнуты экспериментальному изучению анальгетических свойств на модели тепловой иммерсии хвоста при погружении в горячую воду. В качестве препарата сравнения использовали мепенамическую кислоту в дозировке 5 мг/кг. Болевое раздражение моделировали при погружении хвоста в емкость с подогретой до 50 ± 2 °C водой. Анальгетическую активность оценивали по увеличению латентного периода реакции отдергивания хвоста. Отобранные с помощью виртуального биоскрининга образцы дигидропиридинов в различной степени способны оказывать болеутоляющее действие.

Ключевые слова: анальгетическая активность, производные цианотиоацетамида, тепловая иммерсия хвоста, 3-циано-1,4-дигидропиридины

Для цитирования: Бочев А.В. Экспериментальное доклиническое исследование анальгетической активности 3-циано-1,4-дигидропиридинов, производных цианотиоацетамида, в тесте тепловой иммерсии хвоста при погружении в горячую воду / А.В. Бочев // Дальневосточный медицинский журнал. – 2024. – № 2. – С. 45-49. <http://dx.doi.org/10.35177/1994-5191-2024-2-8>.

EXPERIMENTAL PRECLINICAL STUDY OF ANALGESIC ACTIVITY OF 3-CYANO-1,4-DIHYDROPYRIDINES, CYANTHIOACETAMIDE DERIVATIVES, IN TAIL HEAT IMMERSION TEST SUBMERGED IN HOT WATER

Aleksandr V. Bochev

Lugansk State Medical University named after Saint Luka, Lugansk, Russia, bochev.97@mail.ru,
<https://orcid.org/0009-0007-2731-5394>

Abstract. The prospects for preclinical studies of analgesics are still of great importance, since they play a key role in the development of new effective and safe medicines for the treatment of pain. The new 3-cyano-1,4-dihydropyridines, cyanthioacetamide derivatives, synthesized by us, were subjected to experimental study of analgesic properties on a model of the tail heat immersion test submerged in hot water. As a comparison drug, mephenamic acid was used at a dosage of 5 mg/kg. Pain irritation was simulated when the tail was immersed in a container with water heated to 50 ± 2 °C. Analgesic activity was assessed by increasing the latency period of the tail-pulling reaction. The samples of dihydropyridines selected with the help of virtual bioscreening are able to have an analgesic effect of different degrees.

Keywords: analgesic activity, tail heat immersion, 3-cyano-1,4-dihydropyridines

For citation: Bochev A.V. Experimental preclinical study of analgesic activity of 3-cyano-1,4-dihydropyridines, cyanthioacetamide derivatives, in tail heat immersion test submerged in hot water / A.V. Bochev // Far Eastern medical journal. – 2024. – № 2. – P. 45-49. <http://dx.doi.org/10.35177/1994-5191-2024-2-8>.

Успехи в исследованиях молекулярных механизмов, лежащих в основе боли, приводят к целенаправленным стратегиям открытия новых анальгетических препаратов. Доклинические исследования все больше



фокусируются на специфических рецепторах, проводящих путях и биомаркерах, связанных с болью, что позволяет разрабатывать лекарства, которые могут более эффективно бороться с болью с меньшим количеством побочных эффектов [1]. Доклинические исследования направлены на выяснение фармакологии и механизма действия потенциальных обезболивающих средств. Исследователи изучают новые молекулы и соединения, часто используя такие технологии, как высокопроизводительный скрининг и компьютерное моделирование, для выявления новых лекарственных препаратов-кандидатов [2].

В современной медицине растет потребность в более безопасных вариантах обезболивания и все большее внимание уделяется неопиоидным альтернативам. Доклинические исследования активно изучают новые неопиоидные анальгетики, включая каннабиноиды, антагонисты NMDA-рецепторов и другие соединения, чтобы уменьшить зависимость от опиоидов для облегчения боли [4].

Материалы и методы

Целью настоящего исследования являлось выявление новых соединений среди 3-циано-1,4-дигидропиридинов, производных цианотиацетамида, обладающих анальгетической активностью [7, 8]. Эксперимент проводился на модели тепловой иммерсии хвоста белых крыс. Тест основан на спинном флексорном рефлексе в ответ на погружение хвоста в горячую воду (50 ± 2 °C), измеряя при этом величину латентного периода реакции. Анальгетическую активность оценивали по увеличению времени отдергивания хвоста [9]. Исследование болеутоляющих свойств проводили на 64 белых беспородных крысах массой 230-250 г в весенний период. На протяжении эксперимента животные содержались в условиях вивария, со стандартным рационом питания, по 8 особей в клетке, в соответствии с правилами методических рекомендаций по этической экспертизе биомедицинских исследований [10]. Крысы были распределены на 8 групп: интактную, контрольную (с моделируемой тепловой иммерсией хвоста), группу сравнения (референтная группа, где крысы получали внутривенно мефенаминовую кислоту) и 5 опытных групп по количеству новых соединений, производных цианотиацетамида. Экспериментальные образцы и препарат сравнения вводили интрагастрально через желудочный зонд в дозировке 5 мг/кг в виде суспензии за 1,5 часа до моделирования боли. Животные контрольной группы получали внутривенно 2 мл физиологического раствора натрия хлорида.

Результаты и обсуждение

Полученные данные показывают повышение порога болевой чувствительности во всех экспериментальных группах животных. Для крыс интактной и контрольной групп средние численные значения времени отдергивания хвоста составили 11,12 и 10,38 секунд. Введенная в дозе 5 мг/кг мефенаминовая кислота удлиняет латентный период реакции до 14,37 секунд.

Оценка безопасности потенциальных обезболивающих средств является важнейшим аспектом доклинических исследований. Минимизация побочных эффектов и оценка долгосрочной безопасности этих препаратов необходимы для обеспечения их клинического успеха [5]. Несмотря на значительное количество лекарственных средств для облегчения или устранения боли, таких как опиоидные анальгетики и нестероидные противовоспалительные средства, их применение сопровождается появлением нежелательных эффектов, которые могут варьироваться в зависимости от типа анальгетика, дозировки и индивидуальных факторов. Исходя из этого, актуальность данного исследования обусловлена поиском новых высокоэффективных и безопасных лекарственных средств для купирования болевого синдрома [6]. Перспективной в этой области группой химических соединений являются 3-циано-1,4-дигидропиридины, производные цианотиацетамида [7].

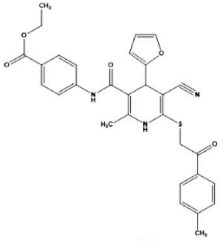
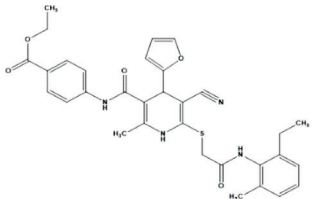
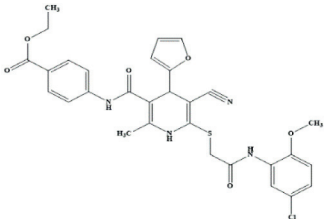
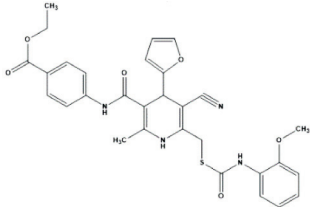
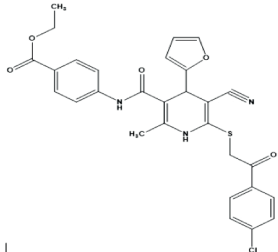
С помощью виртуального программного обеспечения Swiss Target Prediction, были отобраны 5 перспективных образцов 3-циано-1,4-дигидропиридинов, производных цианотиацетамида, синтезированных на базе научно-исследовательской лаборатории «Химэкс» Луганского государственного университета им. Владимира Даля под руководством доктора химических наук, профессора Кривоколыско С.Г. Данные виртуального биоскрининга показали, что биомиметиками для исследуемых дигидропиридинов являются фосфолипаза A2, циклооксигеназа-2, арахидонат-5-липоксигеназа, фосфодиэстераза, а также аденозиновые и каннабиноидные рецепторы.

При статистической обработке данных определялись: среднее арифметическое время отдергивания хвоста ($\bar{x}$), дисперсия значений вокруг среднего арифметического (σ^2), среднеквадратическое отклонение (σ), коэффициент вариации (V). Если коэффициент вариации менее 10, то изменчивость ряда данных принято считать незначительной. При статистической обработке данных при небольшом объеме выборки, был определен ненормальный характер распределения. В связи с этим применялись непараметрические статистические методы. Достоверность различий в группах определялась с использованием U-критерия Манна-Уитни. Если уровень статистической значимости (p) меньше 0,05, то различия принято считать достоверными.

Результаты проведенного эксперимента продемонстрировали, что 3-циано-1,4-дигидропиридины, производные цианотиацетамида, проявляют анальгетическую активность, превышающую таковую у препарата сравнения. Результаты приведены в таблице 1.



Таблица 1 – Статистические показатели латентного периода времени отдергивания хвоста при моделировании боли

Группа	Формула	a	б ²	б	V (%)	U	p
Интакт.	 mar-137 ethyl 4-(5-cyano-4-(furan-2-yl)-2-methyl-6-((2-oxo-2-(p-tolyl)ethyl)thio)dihydropyridine-3-carboxamido)benzoate	11,12	5,27	2,3	20,63	-	
Еф. к-та	 mar-021 ethyl 4-(5-cyano-6-((2-(2-ethyl-6-methylphenyl)amino)-2-oxoethyl)thio)-4-(furan-2-yl)-2-methyl-1,4-dihydropyridine-3-carboxamido)benzoate	14,37	7,1	2,67	18,57	-	
Контроль	 mar-013 ethyl 4-(6-((2-((5-chloro-2-methoxyphenyl)amino)-2-oxoethyl)thio)-5-cyano-4-(furan-2-yl)-2-methyl-1,4-dihydropyridine-3-carboxamido)benzoate	10,38	1,98	1,41	13,6	-	
mar-137	 mar-019 ethyl 4-(5-cyano-4-(furan-2-yl)-6-(((2-methoxyphenyl)carbamoyl)thio)methyl)-2-methyl-1,4-dihydropyridine-3-carboxamido)benzoate	17,12	22,4	4,7	27,6	0 11	*p≤0,05 **p≤0,05
mar-021	 mar-003 ethyl 4-(6-((2-(4-chlorophenyl)-2-oxoethyl)thio)-5-cyano-4-(furan-2-yl)-2-methyl-1,4-dihydropyridine-3-carboxamido)benzoate	24,75	43,36	6,58	26,6	0 4	* p≤0,05 **p≤0,05
mar-013		18,75	46,5	6,8	36,3	7 20,5	*p≤0,05 p≥0,05
mar-019		16,37	14,27	3,78	23,06	4 22	*p≤0,05 p≥0,05
mar-003		19,75	15,36	3,92	19,8	1 8	*p≤0,05 **p≤0,05

Примечание. * – достоверно в сравнении с контрольной группой; ** – достоверно в сравнении с референтной группой.



Как видно из данных таблицы, максимально выраженную болеутоляющую активность проявил лабораторный образец с шифром **mar-021**, о чем свидетельствует среднее значение латентного периода 24,75 секунд, что превышает активность мефенаминовой кислоты на 41,93 %. Зарегистрированное время отдергивания хвоста у животных, получавших соединения **mar-003** и **mar-013** составляет 19,75 и 18,75 секунд, что показывает схожую анальгетическую активность данных веществ. Сопоставляя полученные экспери-

ментальные данные с таковыми в группе сравнения, следует отметить, что образцы **mar-003** и **mar-013** эффективнее мефенаминовой кислоты на 23,36 и 27,24 % соответственно.

Дигидропиридин с лабораторным шифром **mar-137** также показал повышение болевого порога. Его показатель времени отдергивания хвоста превысил данные контрольной группы на 39,36 % и оказался эффективнее препарата сравнения на 16 %.

Выводы

Таким образом, в процессе доклинических исследований по выявлению анальгетической активности, проведенных на белых крысах в тесте тепловой иммерсии хвоста при погружении в горячую воду для 5 новых 3-циано-1,4-дигидропиридинов, производных цианотиоацетамида, введенных внутривентрикулярно в дозе 5 мг/кг, установлено наличие максимально выраженных болеутоляющих свойств у лабораторного образца с шифром **mar-021** (ethyl 4-(5-cyano-6-((2-((2-ethyl-6-methylphenyl)amino)-2-oxoethyl)thio)-4-(furan-2-yl)-2-methyl-1,4-dihydropyridine-3-carboxamido)benzoate). Исследуемые соединения **mar-003** (ethyl 4-(6-((2-(4-chlorophenyl)-2-oxoethyl)thio)-5-cyano-4-(furan-2-yl)-2-methyl-1,4-

dihydropyridine-3-carboxamido)benzoate), **mar-013** (ethyl 4-(6-((2-((5-chloro-2-methoxyphenyl)amino)-2-oxoethyl)thio)-5-cyano-4-(furan-2-yl)-2-methyl-1,4-dihydropyridine-3-carboxamido)benzoate), **mar-137** (ethyl 4-(5-cyano-4-(furan-2-yl)-2-methyl-6-((2-oxo-2-(p-tolyl)ethyl)thio)-1,4-dihydropyridine-3-carboxamido)benzoate), **mar-019** (ethyl 4-(5-cyano-4-(furan-2-yl)-6-(((2-methoxyphenyl)carbamoyl)thio)methyl)-2-methyl-1,4-dihydropyridine-3-carboxamido)benzoate) сходны между собой по анальгетической активности и превосходят по этому показателю препарат сравнения – мефенаминовую кислоту.

Список источников

1. Nozadze I., Tsiklauri N., Gurtskaia G., et al. NSAIDs attenuate hyperalgesia induced by TRP channel activation // Journal Data in Brie. – 2016. – Vol. 13, № 6. – P. 668-673.
2. Yildiz E., Feliz M., Yuksel V., Becker E. The Relationship between pain, impairment and disability in the patients with chronic low back pain // Arch. Physical Medicine and Rehabilitation. – 2016. – Vol. 9, № 77. – P. 962.
3. Колесников Ю.А. Перспективы использования комбинации локально вводимых нестероидных противовоспалительных средств и опиоидов в лечении боли периферического генеза // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2019. – Т. 16, № 3. – С. 41-47.
Kolesnikov Yu.A. Prospects of using a combination of locally injected non-steroidal anti-inflammatory drugs and opioids in peripheral pain management // Bulletin of Anesthesiology and Resuscitation. – 2019. – Vol. 16, № 3. – P. 41-47.
4. Соснов А.В., Садовников С.В., Семечко Ф.М. Сильнодействующие ненаркотические анальгетики как направление развития фармацевтики // Разработка и регистрация лекарственных средств. – 2016. – Т. 1, № 14. – С. 196-206.
Sosnov A.V., Sadovnikov S.V., Semechko F.M. Potent non-narcotic analgesics as a direction in the development of pharmaceuticals // Drug Development & Registration. – 2016. – Vol. 1, № 14. – P. 196-206.
5. Шопабаяева А.Р., Серикбаева Э.А., Лахтаева Э.Х. Роль обезболивающих препаратов: на пути к преодолению боли // Вестник КазНМУ. – 2017. – № 4. – С. 257-258.
Shopabayeva A.R., Serikbaeva E.A., Lakhtayeva E.Kh. The role of painkillers: on the way to overcome the pain // Bulletin of KazNMU. – 2017. – № 4. – P. 257-258.
6. Яхно Н.Н., Кукушкин М.Л., Табеева Г.Р., Подчуфарова Е.В. Болевой синдром: патогенез, клиника, лечение. Клинические рекомендации. – М.: ИМА-пресс, 2012. – С. 79.
Yakhno N.N., Kukushkin M.L., Tabeeva G.R., Podchufarova E.V. Pain syndrome: pathogenesis, clinic, treatment. Clinical recommendations. – M.: IMA-press, 2012. – P. 79.
7. Бибик Е.Ю., Бибик И.В., Доценко В.В., Фролов К.А., Кривоколыско С.Г. и др. Синтез и анальгетическая активность новых гетероциклических производных цианотиоацетамида // Журнал общей химии. – 2021. – Т. 91, № 2. – С. 190-204.
Bibik E.Yu., Bibik I.V., Dotsenko V.V., Frolov K.A., Kryvokolysko S.G., et al. Synthesis and analgesic activity of new heterocyclic cyanothioacetamide derivatives // Journal of General Chemistry. – 2021. – Vol. 91, № 2. – P. 190-204.



8. Бибик Е.Ю., Кривоколыско Д.С., Мязина А.В. и др. Анальгетическая активность новых производных 1,4-дигидротиопиридинов в тесте горячей пластины // Морфологический альманах имени В.Г. Ковешникова. – 2021. – Т. 19, № 3. – С. 3-11.
Bibik E.Yu., Krivokolysko D.S., Myazina A.V., et al. Analgesic activity of new 1,4-dihydrothiopyridine derivatives in the hot plate test // Morphological Almanac named after V.G. Koveshnikov. – 2021. – Vol. 19, № 3. – P. 3-11.
9. Миронов А.Н. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. – М.: Гриф и К, 2012. – С. 197-207.
Mironov A.N. Preclinical drug research guide. – M.: Grif and K, 2012. – P. 197-207.
10. Наркевич А.Н., Виноградов К.А. Методы определения минимально необходимого объема выборки в медицинских исследованиях // Социальные аспекты здоровья населения. – 2019. – Т. 65, № 6. – С. 10.
Narkevich A.N., Vinogradov K.A. Methods of determining the minimally required sample size in medical research // Social Aspects of Population Health. – 2019. – Vol. 65, № 6. – P. 10.

Вклад авторов: все авторы сделали эквивалентный вклад в подготовку публикации.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Contribution of the authors: the authors contributed equally to this article.

The authors declare no conflicts of interests.

Статья принята к публикации 12.03.2024.

The article was accepted for publication 12.03.2024.

