

В. Й. Кресюн, В. В. Годован

## СКРИНІНГОВЕ ДОСЛІДЖЕННЯ АНАЛГЕЗУЮЧОЇ ТА ПРОТИЗАПАЛЬНОЇ АКТИВНОСТІ У РЯДУ ДИФОСФОНАТІВ ГЕРМАНІЮ

Одеський державний медичний університет

Сьогодні існує значний арсенал високоефективних протизапальних й аналгетичних лікарських засобів. Проте ці препарати можуть бути небезпечними, особливо при нерациональному використуванні. Тоді вони призводять до серйозних небажаних дій (ульцерогенність, нефро- і гепатотоксичність, агранулоцитоз тощо). Успіхи у створенні нових селективних інгібіторів ЦОГ-2 повністю не розв'язують проблему виникнення побічних ефектів при тривалому їх застосуванні в клінічній практиці [1]. На жаль, номенклатура сучасних вітчизняних ненаркотичних аналгетиків представлена в основному генеричними препаратами і не задовольняє потреби населення, а сучасні імпорتنі лікарські засоби є дорогими і малодоступними для широкого споживача. Тому й сьогодні доцільним є створення нових вітчизняних лікарських засобів, які б проявляли високу аналгезуючу і/або протизапальну активність, мали б мінімум побічних ефектів, а найголовніше — нові механізми дії. Перспективним у цьому плані є пошук нових лікарських засобів в ряду дифосфонатів германію з різними біолігандами — нікотиною кислотою (МІГУ-4 — нікогерм), нікотинамідом (МІГУ-5 — гермамід) і магнієм (МІГУ-6 — гермакорд). В літературі є відомості, які свідчать про наявність протизапальної та знеболювальної активності в усіх складових цих сполук — дифосфонових кислот, германію, біолігандів [2–5].

**Метою** даної роботи було дослідження потенційних аналгетичних і протизапальних властивостей у ряду дифосфонатів германію.

### Матеріали та методи дослідження

Дослідження проведені на білих нелінійних мишах масою ( $22,0 \pm 2,0$ ) г. Тварини перебували на стандартному харчовому раціоні й одержували їжу і пиття *ad libitum*. Досліджувані речовини були зараховані до малотоксичних: їх  $LD_{50}$  при пероральному прийомі перевищувала 2000 мг/кг. Виходячи з цього, для дослідження специфічної активності була обрана доза 25 мг/кг маси, яка у середньому дорівнювала  $LD_{10}$ .

Дослідження аналгезуючих властивостей проводили на моделі «корчів», що викликалися за методом Wood et al. [6] оцтовою кислотою. «Корчі» моделювали шляхом внутрішньоочеревинного введення мишам 3%-го розчину оцтової кислоти з розрахунку 0,1 мл / 10 г маси тіла. Тваринам вводили БАР внутрішньошлунково через поліетиленовий зонд за 1 год до введення розчину оцтової кислоти у вигляді водного розчину. Мишам контрольної групи аналогічним чином вводили відповідний об'єм фізіологічного розчину натрію хлориду. Розраховували відсоток інгібіції кількості «корчів» у тварин досліджуваних груп порівняно з контролем. Протизапальну активність препаратів вивчали на моделі карагенінового (субплантарне введення 1%-го розчину кара-

геніну в об'ємі 0,02 мл на мишу) і зимозанового (субплантарне введення 2%-ї суспензії зимозану в об'ємі 0,05 мл на мишу) набряків [7]. Вводили БАР внутрішньошлунково у вигляді водного розчину в об'ємі 1 мл за 60 хв до введення флогогенного агента. Антиексудативну активність досліджуваних речовин визначали при карагеніновому набряку за масою попередньо ампутованих лап у ділянці гомілковостопного суглоба через 3 год після введення флогогену; при зимозановому набряку — за товщиною стоп, яку вимірювали до і через 0,5; 1; 2 і 3 год після введення зимозану. Статистичну обробку даних проводили методом параметричної статистики [8].

### Результати дослідження та їх обговорення

Результати скринінгового дослідження периферичного компонента аналгетичного ефекту сполук, що вивчалися на моделі «оцтовокислих корчів», подано у табл. 1.

Згідно з наведеними даними, аналгезуючу активність вірогідно мають дифосфонати германію з нікотинамідом (гермамід) і магнієм (гермакорд) відповідно на рівні 48,3 і 40,9 %. У зв'язку з тим, що внутрішньоочеревинне введення розчину оцтової кислоти спричинює загальну активацію ноцицептивної системи з місцевим вивільненням кінінів, біогенних амінів, простагландинів, лейкотрієнів та ін., можна припустити наявність у цих сполук здатності інгібувати медіатори болю.



Таблиця 1

**Аналгезуюча активність досліджуваних сполук  
у тесті «корчів», спричинених оцтовою кислотою**

БАР	Доза, мг/кг	Кількість «корчів» у контролі, $M \pm m$	Кількість «корчів» у досліді, $M \pm m$	Частота інгібіції кількості «корчів», %
Нікогерм	25	22,57±2,01	18,84±2,19	-16,5
Гермамід	25	22,57±2,01	11,67±2,39	-48,9*
Гермакорд	25	22,57±2,01	13,34±2,36	-40,9*

Примітка. У табл. 1 і 2: \* — вірогідність порівняно з контролем ( $P \leq 0,05$ ).

Таблиця 2

**Протизапальна активність сполук  
на моделі карагенінового набряку**

БАР	Доза, мг/кг	Величина набряку в контролі, мг, $M \pm m$	Величина набряку в досліді, мг, $M \pm m$	Частота інгібіції набряку, %
Нікогерм	25	38,40±6,40	28,20±3,34	-26,6*
Гермамід	25	38,40±6,40	38,80±3,20	+1,0
Гермакорд	25	38,40±6,40	34,20±6,44	-10,9

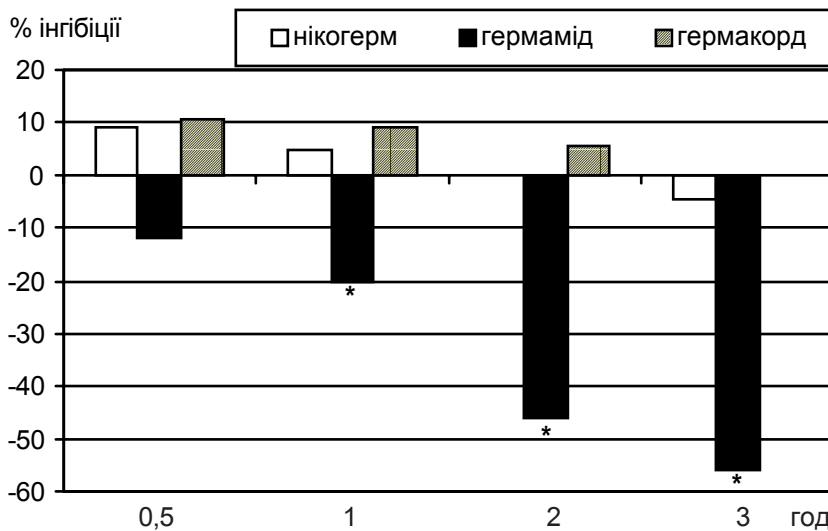


Рисунок. Протизапальна активність БАР в умовах моделі зимозанового набряку (% інгібіції)

Примітка. \* — вірогідність порівняно з контролем ( $P \leq 0,05$ ).

Оскільки медіатори болю одночасно є і медіаторами запалення, що виділяються у процесі загострення запального процесу, то подальшим етапом роботи був скринінг антиексудативної активності дифосфонатів германію [9; 10].

Для серії цих дослідів була обрана класична модель гострого асептичного запалення, спричинена карагеніном, яка застосовується для пошуку речовин, що інгібують ЦОГ. Результати дослідження протизапальної активності БАР,

що вивчаються на моделі карагенінового набряку, подано у табл. 2.

Як видно з одержаних даних, на моделі карагенінового набряку протизапальну дію має нікогерм. У гермакорда відмічається позитивна динаміка антиексудативної активності, а у гермамиду вона відсутня.

Скринінг протизапальної активності на моделі зимозанового набряку, яка застосовується для пошуку речовин — інгібіторів ліпооксигеназно-

го шляху перетворення арахідонової кислоти, показав, що дані сполуки відрізняються за своєю активністю (рисунок). Найбільший антиексудативний ефект спостерігається у гермамиду. Вже на 30-ту хвилину розвитку набряку відмічалось його зменшення на 15,2 %, а через 3 год — вірогідно на 55,9 % порівняно з групою тварин, яким вводили тільки флоген. Нікогерм в умовах даної моделі мав незначну (на 4,5 %) протизапальну активність, яка проявлялась інгібуванням набряку тільки на 3-ту годину після введення зимозану. Дифосфонат германію з магнієм антиексудативного ефекту не проявив.

Таким чином, дифосфонат германію з нікотиновою кислотою проявляє слабку аналгетичну активність на моделі оцтовокислих корчів (16,5 %) і незначну антиексудативну активність на моделях асептичного запалення з різним механізмом розвитку. Ці результати корелюють з даними літератури про антиексудативну активність нікотинової кислоти, зменшення проникності капілярів, потенціювання дії глюкокортикоїдів, які пригнічують обидва види запалення [5].

Дифосфонат германію з нікотинамідом виявляє аналгезуючу активність на моделі «корчів» на рівні 48,3 % і значну протизапальну активність на моделях зимозанового запалення (зменшення набряку на 30-ту хвилину становило 15,2 %, через 3 год — 55,9 %). Однак на моделі карагенінового набряку гермамід антиексудативного ефекту не проявив. Таким чином, можливо припустити, що ця сполука є інгібітором ліпооксигенази. Більш виражені ефекти у гермамиду, ніж у нікогерму, мабуть, пов'язані з тим, що нікотинамід є активним метаболітом нікотинової кислоти.

Дифосфонат германію з магнієм викликає виражений аналгетичний ефект (на рівні

40,9 %), невірогідний антиексудативний ефект на моделі карагенінового набряку (10,9 %) і практично не змінює ексудативного ефекту зимозану. Виходячи з цього, можна припустити, що в механізмі знеболювальної дії даної сполуки присутній і центральний компонент. Це підтверджується даними літератури про наявність знеболювальної дії у ряду сполук германію, яка реалізується за участі ендогенних опіоїдів шляхом інгібування енкефалінергічних ферментів і потенціювання, таким чином, дії морфіну [4].

### Висновки

1. Скринінг анальгезуючої активності дифосфонатів германію з різними біолігандами показав, що всі вони в тій чи іншій мірі інгібують розвиток «корчів», причому найбільш виражену дію мають гермамід і гермакорд.

2. Дослідженнями антиексудативної активності БАР на моделях асептичного запалення показано, що найбільш перспективним потенційним проти-запальним препаратом є гермамід.

3. Одержані результати переконливо свідчать про необхідність подальших більш поглиблених досліджень периферичного компонента знеболювальної активності гермамиду і центрального компонента анальгезуючої дії гермакорду.

### ЛІТЕРАТУРА

1. *Машковський М. Д.* Лекарственные средства: В 2-х т. — 15-е изд., новое. — М.: Изд-во «Новая Волна», 2004.

2. *Медятов Р. С., Решетняк В. К., Хоженко Е. В.* Влияние ксидифона на патогенез невралгии тройничного нерва. — М., 2002. — 142 с.

3. *Оксизтилидендифосфоновая кислота и ее применение / М. И. Кабачник, Н. М. Дятлова, Т. Е. Медведь*

и др. // Хим. пром. — 1995. — № 4. — С. 14-18.

4. *Биологическая активность соединений германія / Э. Я. Лукевиц, Т. К. Гар, Л. М. Игнатович, В. Ф. Миронов.* — Рига: Зинатне, 1990. — 191 с.

5. *Василенко В. Х., Фельдман О. Б., Хитров Н. К.* Миокардиодистрофии. — М.: Медицина, 1989. — 272 с.

6. *Wood R. L.* Animal models in analgesic testing / M. Kuhar, J. Pasternac (Eds.) // *Analgesics: Neurochemical, Behavioral and Clinical perspectives.* — N.-Y.: Raven Press, 1941. — Vol. 42. — P. 74.

7. *Доклінічні дослідження лікарських засобів: Метод. рекомендації / За ред. О. В. Стефанова.* — К.: Авіценна, 2001. — 528 с.

8. *Лапач С. Н., Чубенко А. В., Бабич П. Н.* Статистика в науке и бизнесе. — К.: Морион, 2002. — 640 с.

9. *Маянский Д. Н.* Хроническое воспаление. — М.: Медицина, 1991. — 272 с.

10. *Фармакологическая регуляция воспаления / Ф. П. Тринус, Б. М. Клебанов, И. М. Ганджа, Р. Д. Сейфулла.* — К.: Здоров'я, 1987. — 144 с.

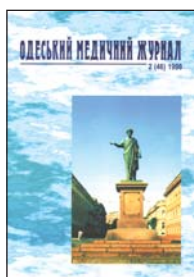
*Передплачуйте  
і читайте*

## ОДЕСЬКИЙ МЕДИЧНИЙ ЖУРНАЛ

Передплата приймається у будь-якому передплатному пункті

У випусках журналу:

- ◆ Теорія і експеримент
- ◆ Клінічна практика
- ◆ Профілактика, реабілітація, валеологія
- ◆ Нові технології
- ◆ Огляди, рецензії, дискусії



Ціна передплати на півріччя (три номери):

- для підприємств та організацій — 60 грн;
- для індивідуальних передплатників — 30 грн.

Передплатні індекси:

- для підприємств та організацій — 48717;
- для індивідуальних передплатників — 48405.

