

О. Є. Ядловський, Т. А. Бухтіарова

ПРОТИЗАПАЛЬНА Й АНАЛГЕЗУЮЧА АКТИВНІСТЬ ПОХІДНИХ ПОЛІМЕТИЛЕНІМІДАЗОЛІВ

ДУ «Інститут фармакології та токсикології АМН України», Київ

Проблеми болю та знеболювання належить одне з центральних місць у сучасній медицині та біології, вона є предметом багатьох мультидисциплінарних досліджень [1; 3; 8]. Специфічна фармакокорекція болю здійснюється препаратами наркотичних і ненаркотичних аналгетиків (НА) та нестероїдних протизапальних препаратів (НПЗП) [4; 9]. Сьогодні немає знеболювального засобу, який би оптимально задовольняв вимоги клініки. Причина цього — недостатня ефективність і/чи побічні ефекти [4; 9]. Тому актуальний пошук нових аналгетиків, які б перевершували існуючі за ефективністю та/чи безпекою. При пошуку нових НА та НПЗП значний інтерес становлять азотисті гетероцикли. Так, у медичну практику впроваджено такі азотисті гетероцикли, як кеторолак, Rimazolium та ін. [10; 11].

Метою даної роботи був пошук нових аналгетиків серед конденсованих поліметиленімідазолів.

Матеріали та методи дослідження

Фармакологічний скринінг залежності між структурою, фізико-хімічними властивостями конденсованих імідазолвмісних гетероциклічних сполук було проведено з використанням PASS-прогнозу та подальшої експериментальної верифікації експериментальних даних [7]. Прогноз за допомогою програми PASS, у режимі on line, з високою точністю оцінює вірогідність прояву речовиною різної біологічної активності. Прогноз проводився за структурною формулою сполук, він обґрунтований на базі знань, які включають структурні формули

та дані про активність біологічно активних сполук. При цьому було проведено прогноз 319 видів біологічної активності на основі аналізу «структура — активність» для навчальної вибірки, що містить більше ніж 45 000 сполук. У ході прогнозу вираховувалися вірогідність наявності (P_a) та вірогідність відсутності (P_i) біологічної активності.

Експериментальна верифікація прогнозу була проведена на білих мишах обох статей масою (22 ± 2) г. Досліджувані речовини вводили внутрішньошлунково дозами $1/10$ ЛД₅₀. Останню розраховували за методом В. Б. Прозоровського [6]. Протизапальну активність досліджували на моделях карагенінового, каолінового та формалінового набряків. Критерієм оцінки слугував процент інгібіції набряку [8]. Оцінку аналгезуючої активності проводили на моделі «гаряча пластина» [12].

Статистичну обробку отриманих даних виконували за [5].

Результати дослідження та їх обговорення

Базовою структурою для даних похідних є сполука Д-12 (2,3-біс(4¹-метоксифеніл)-6,7-дигідро-5Н-піроло[1,2-а]імідазол). Дана структура теоретично може проявляти протизапальну активність (антагоніст інтерлейкіну, інтерлейкіну-1, інгібітор ліпооксигенази, 5-ліпооксигенази, антагоніст простагландинів, інгібітор циклооксигенази тощо). При цьому вірогідність наявності даної активності (P_a) сягає 88,6 % при низькому рівні антиактивності (P_i) — до 5 %. Значна вірогідність впливу даної структури і

на ГАМК, що характерно для ад'ювантних аналгетиків, характеризується $P_a = 75,8$ % при $P_i = 0,011$ % (табл. 1).

При введенні у базову структуру метоксигрупи у третє положення системи піроло[1,2-а]імідазолу (сполука Д-19) виявляється значна вірогідність наявності протизапального ефекту: інгібіція 5-ліпооксигенази — 80 %, антагонізму простагландинів — 65,7 %, здатність бути нестероїдним протизапальним агентом — 54,4 % та ін. Виявляється значна вірогідність впливати на ГАМК-ергічну систему (див. табл. 1).

У сполуки Д-21, в якій у вказаному положенні метоксигрупа відсутня, виявляється теоретична можливість наявності протизапальної активності (антагоніст інтерлейкіну-1 — 87,5 %, інгібіція 5-ліпооксигенази — 80 %, антагоніст простагландинів — 65,7 % та ін.). У цієї сполуки також існує вірогідність впливу на ГАМК, однак вона значно нижча (до 50 %), ніж у базової структури та Д-19.

Сполука Д-2, що має у своєму складі тільки один параметильний замісник у другому положенні системи, разом із протизапальною активністю може проявляти вплив на ГАМК, на сигма-рецептори, що характерно для опіоїдних аналгетиків, а також загальноанастетичну активність. Однак кількість видів теоретичної активності, пов'язаних із антизапальним ефектом, та їх вірогідність значно переважає дані для вищенаведених сполук.

Якщо один параметоксифенільний замісник знаходиться у третьому положенні системи (сполука Д-27), це приводить до виходу на перші місця ан-



PASS-прогноз активності конденсованих поліметиленімідазолів

Вид активності	Д-12		Д-21		Д-19		Д-20		Д-22		Д-2		Д-27 · HCl		Д-27	
	Pa	Pi	Pa	Pi	Pa	Pi	Pa	Pi	Pa	Pi	Pa	Pi	Pa	Pi	Pa	Pi
Антагоніст інтерлейкіну-1	0,886	0,004	0,875	0,004	—	—	—	—	—	—	0,719	0,007	0,746	0,007	—	—
Інгібітор 5-ліпооксигенази	0,808	0,006	0,800	0,006	0,80	0,006	0,730	0,007	0,754	0,007	0,595	0,013	0,656	0,008	0,656	0,008
Антагоніст ГАМК А-рецептора	0,758	0,011	0,418	0,016	0,756	0,01	0,723	0,018	0,672	0,032	0,662	0,035	0,755	0,012	0,755	0,012
Антагоніст інтерлейкіну	0,698	0,006	—	—	—	—	0,633	0,007	0,643	0,007	—	—	0,606	0,005	—	—
Антагоніст простагландинів	0,659	0,007	0,657	0,007	0,657	0,007	0,651	0,007	—	—	0,544	0,025	0,603	0,011	0,603	0,011
Нестероїдний протизапальний агент	0,549	0,012	0,544	0,012	0,544	0,012	0,492	0,015	0,838	0,005	0,776	0,024	—	—	0,341	0,040
Інгібітор ліпооксигенази	0,481	0,008	0,473	0,008	0,473	0,008	0,381	0,014	0,428	0,010	0,472	0,101	—	—	0,319	0,023
Інгібітор ЦОГ-1	0,528	0,065	0,413	0,018	0,413	0,018	—	—	—	—	—	—	0,769	0,015	0,464	0,107
Антиартирична активність	0,503	0,056	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Протизапальна активність	0,485	0,063	—	—	0,484	0,063	0,456	0,077	0,427	0,015	0,815	0,012	—	—	—	—
Агоніст ГАМК А-рецептора	—	—	0,358	0,014	0,418	0,016	—	—	—	—	—	—	0,560	0,007	0,606	0,005
Протизапальна, офтальмологічна активність	—	—	0,414	0,074	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Аналгетик	—	—	0,320	0,127	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Простагландин E2-антагоніст	—	—	—	—	0,458	0,004	0,443	0,005	0,426	0,005	—	—	—	—	0,425	0,005
Антиревматоїдна активність	—	—	—	—	0,497	0,058	0,435	0,048	0,513	0,021	—	—	—	—	—	—
Неопіоїдний аналгетик	—	—	—	—	—	—	0,744	0,023	—	—	—	—	—	—	—	—
Агоніст сигма-рецепторів	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	0,617	0,032	0,418	0,051	0,418	0,051

тимігреневої активності, що становить 81,4 %. Протизапальна активність спостерігається, однак їй не належить перше місце: інгібіція 5-ліпооксигенази — 65,6 %, антагонізм простагландинів — 60,3 % та ін.

Підсумовуючи дані прогнозу, можна стверджувати про можливість наявності протизапальної активності серед похідних конденсованих поліметиленімідазолів.

Експериментальна верифікація показала таке. Гостра токсичність вивчених сполук коливалася від 70,8 до 1780 мг/кг, що дозволяє зарахувати їх до помірно та малотоксичних сполук [2]. Найбільш токсичною була сполука Д-27 · HCl, ЛД₅₀ = 70,8 мг/кг. Найменш токсичною з досліджених сполук була Д-22 із ЛД₅₀ = 70,8 мг/кг.

Базова структура 2,3-біс(4-метоксифеніл)-6,7-дигідро-5Н-піроло[1,2-а]імідазолу мала токсичність ЛД₅₀ 260 мг/кг із досить значною антинабряковою токсичністю на моделях карагенінового та формалінового набряків — 38,5 і 38,1 % відповідно, дещо поступаючись на даних моделях препарату порівняння — диклофенаку натрію. Сполука виявляє також і значну аналгезуючу активність на моделі «гарячої пластини» (табл. 2). Наявність у другому та третьому положенні метоксигрупи вірогідно відіграє роль у формуванні біологічного ефекту, оскільки відсутність їх у молекулі (сполуки Д-21, Д-19) спричинює зниження протизапальної та знеболювальної активності. За наявності у другому чи третьому положенні груп С₂Н₅ протизапальна й аналгезуюча активність знижується ще більше. Сполука Д-2, що має метоксифенільний замісник у другому положенні молекули, спричинює стимуляцію набряку. За наявності параметоксифенільного замісника у третьому положенні молекули спостерігається зростання протизапальної активності та знеболювальної дії, але водночас і зростання гострої токсичності.



Таблиця 2

Токсичність, протизапальна й анальгезуюча активність похідних конденсованих поліметиленімідазолів

Сполука	ЛД ₅₀ , мг/кг	Протизапальна активність, % інгібіції набряку			Анальгезуюча активність
		Карагеніновий набряк	Каоліновий набряк	Формаліновий набряк	
Д-12	260	-38,5*	—	-38,1	+55,6*
Д-21	820	+17,4	—	+14,7	+47,3
Д-19	178	-38,7*	—	-14,0	+36,8
Д-20	515	-32,9	—	+34,9	+20,0
Д-22	1780	-28,9	—	+47,1	+14,5
Д-2	890	+9,0	—	—	+6,3
Д-27 · НСІ	70,8	-60,4*	-47,1	-30,9	+165,5*
Д-27	89,0	-23,9	-28,2	-34,9*	+207,0*
Диклофенак натрію	130	-56,8*	—	-35,7*	+100,4*

Примітка. * — $P \leq 0,05$.

Висновки

1. Згідно з PASS-прогнозом, конденсовані поліметиленімідазоли можуть розглядатись як потенційні НПЗП.

2. Досліджені сполуки можна зарахувати до помірно та малотоксичних.

3. Наявність метоксигрупи у другому чи третьому положенні поліметиленімідазолів впливає на наявність і ступінь протизапальної й анальгезуючої активності.

ЛІТЕРАТУРА

1. Брагин Е. О. Нейрохимические механизмы регуляции болевой чувствительности / Е. О. Брагин. — М. : Медицина, 1991. — 248 с.
2. Доклінічні дослідження лікарських засобів : метод. рекомендації / за ред. О. В. Стефанова. — К. : Авіценна, 2001. — 528 с.
3. Кай Бруне. Нестероидные противовоспалительные средства как анальгетики / Бруне Кай // Pharmedicum. — 1995. — № 1. — С. 5-7.
4. Каннер Р. Секреты лечения боли / Р. Каннер ; пер. с англ. — М. : БИНОМ, 2006. — 400 с.

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

6. Прозоровский В. Б. Табличный экспресс-метод определения средних эффективных мер воздействия на биологические объекты / В. Б. Прозоровский // Токсикологический вестник. — 1998. — № 1. — С. 28-32.

7. Интернет-система прогноза спектра биологической активности химических соединений / А. В. Садым, А. А. Лагуни, Д. А. Филимонов, В. В. Проишов // Химико-фармацевтический журнал. — 2002. — Т. 36, № 10. — С. 21-26.

8. Тринус Ф. П. Нестероидные противовоспалительные средства / Ф. П. Тринус, Н. А. Мохорт, Б. М. Клебанов. — К. : Здоров'я, 1975. — 240 с.

9. Чурюканов В. В. Нейрохимический анализ и фармакологическая регуляция кортикофугальных механизмов контроля ноцицептивных сигналов в афферентных путях / В. В. Чурюканов // Экспериментальная и клиническая фармакология. — 2003. — Т. 66, № 2. — С. 19-23.

10. Goodman A. The pharmacological basis of Therapeutic / A. Goodman, L. Gilman. — 9th ed. — N. Y. : McGraw-Hill, 1996. — Ch. 27. — P. 836-932.

11. Furst S. Analgesic profile of rimazolium as compared to different classes of pain killers / S. Furst, K. Gyires, J. Knoll // Arzneimittelforschung. — 1988. — Vol. 38, N 4. — P. 552-557.

12. Komlos E. Morfin — prostigmin synergismus / E. Komlos, J. Porsres, J. Knole // Az. Acta. Physiologica. Acad. Scient. Hungaricae. — 1950. — N 1. — P. 77-83.

УДК 612.82-092.9:615.849.11

В. Й. Кресюн, Л. С. Годлевський, П. Б. Антоненко, В. В. Годован

ВПЛИВ ТРАНСКРАНІАЛЬНОЇ МАГНІТНОЇ СТИМУЛЯЦІЇ НА ЦЕНТРАЛЬНУ НЕРВОВУ СИСТЕМУ

Одеський державний медичний університет

Вступ

Сьогодні людський організм щодня зазнає впливу електромагнітного поля (головним чином, джерелами такого впливу є мобільні телефони), тому великого значення набуває вивчення дії електромагнітного поля на центральну нервову систему (ЦНС) [1].

У сучасній літературі існує багато доказів антидепресивної дії курсового застосування транс-

краніальної магнітної стимуляції (ТМС) у людей і тварин [2–4]. Також така стимуляція прискорювала початок дії і посилювала ефект стандартного антидепресивного препарату амітриптиліну [5]. Комбіноване за-

