

**УДК 612.014.46:612.821:615.214:616.831-005.4**

## **ПРОТИВОБОЛЕВЫЕ ЭФФЕКТЫ НОВОСИНТЕЗИРОВАННЫХ ПРОИЗВОДНЫХ 1,5-БЕНЗОДИАЗЕПИНОНА-2**

*Гамма Т.В., Епишкин И.В., Хусаинов Д.Р., Баевский М.Ю., Баевский А.М.,  
Коренюк И.И.*

*Таврический национальный университет им. В.И. Вернадского, Симферополь, Украина  
e-mail: tgamma@ukr.net*

В условиях теста «Электростимуляция» изучено влияние 1,5-бензодиазепинона-2 и его новых производных при внутрибрюшинном введении крысам в разных дозах на болевой порог и проведено сравнение полученных результатов с фармпрепаратом анальгином. Показано, что в определенных дозах из четырех исследованных соединений только три – 1,5-бензодиазепинон-2, 3-метилбензодиазепинон-2 и 4-метилбензодиазепинон-2 увеличивают уровень болевого порога у крыс, который превышает эффект анальгина.

**Ключевые слова:** болевой порог, крысы, 1,5-бензодиазепины.

### **ВВЕДЕНИЕ**

В настоящее время известно, что при разных формах патологии ЦНС (нейродегенеративные заболевания, черепно-мозговая травма, различные формы психозов и другие) возникают нарушения этапов формирования болевых ощущений, что приводит к развитию разнообразных вариантов хронических психогенных болевых синдромов [1]. В связи с этим большое значение придается целенаправленному поиску новых эффективных и рациональных средств обезболивания [2, 3]. Требования к обезболиванию в различных клинических ситуациях существенно отличаются, что обусловлено как этиологией и характером болевого синдрома, так и индивидуальными особенностями больного. Исходя из этого, перспективным является испытание новых веществ, обладающих полифакторным действием. Одними из таких соединений являются производные бензодиазепина (БД), чрезвычайно низкая токсичность которых и отсутствие отрицательных побочных эффектов делают их весьма привлекательными для применения в специальных областях медицины. Показано, что БД обладают анксиолитическим, седативным, снотворным, миорелаксирующим, противосудорожным, что и обуславливает их применение в психиатрии [4, 5 – 9]. При этом, основным методом лечебной стратегии при хронических психогенных болевых синдромах является использование соответствующих нейро- и психотропных препаратов, в частности анксиолитиков [4]. Причем, в качестве альтернативы предлагаются нейрорептики, поскольку наиболее популярные анксиолитики – БД, по мнению некоторых авторов, имеют недостатки [1]. Однако,

на сегодня БД остаются основными анксиолитическими средствами в связи с их надежной эффективностью, быстрым наступлением терапевтического эффекта, и в целом благоприятным профилем. К тому же БД являются наиболее безопасными и соотношение терапевтическая доза : летальная доза = 1 : 1000 [10]. В связи с этим в данной работе мы выясняли наличие среди новых производных 2,3,4,5-тетрагидро-1Н-1,5-бензодиазепинона-2 соединений, обладающих анальгетическими свойствами

#### МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Экспериментальные исследования проводились на 60 белых беспородных крысах (самцах) массой 180-220 г. Все животные содержались в стандартных условиях при свободном доступе к воде и пище. В работе использовались животные со средней двигательной активностью группами по 10 особей в каждой. Контрольной и опытным группам животных однократно за 30 мин до начала тестирования вводились соответственно физиологический раствор, анальгин (5 мг/кг) и растворы бензодиазепинов (1,5-бензодиазепинон-2, 3-метилбензодиазепинон-2, 3-формилбензодиазепинон-2, 4-метилбензодиазепинон-2) в дозах 5, 25 и 50 мг/кг. Все растворы веществ вводили внутривентриально в объеме 0,2 мл. Определение наличия анальгетических свойств соединений осуществлялась с использованием теста «Электростимуляция» [11].

Крысу помещали в камеру, пол у которой был изготовлен из медной проволочной площадки, через которую пропускали напряжение тока (прямоугольные одинарные толчки с частотой 40 Гц) от электростимулятора ЭСЛ-2 на все четыре конечности. Болевой порог (БП) определяли по минимальному значению напряжения (В), вызывавшему реакцию отдергивания конечностей или подскока животного.

Эксперименты выполнялись с учетом требований «Декларации по использованию животных и уходу за ними», принятой Таврическим национальным университетом им. В.И. Вернадского.

Статистическую обработку полученных результатов осуществляли с помощью пакета программ Statistica 6.0. Экспериментальные данные до и после воздействия веществ сравнивались по непараметрическому критерию Манна-Уитни (достоверность различия средних значений  $p \leq 0,05$ ).

#### РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты исследования уровня БП при внутривентриальной инъекции крысам новосинтезированных 1,5-БД в разных дозах показали изменения значений БП как по сравнению с контролем, так и по сравнению с анальгином (рис.).

Как видно из рис., после приложения каждого производного выявляются определенные особенности эффектов. Так, после инъекции 1,5-бензодиазепинона-2 в дозе 5 мг/кг происходило резкое увеличение уровня БП почти в 3 раза ( $p \leq 0,01$ ) по сравнению с контрольной группой и более чем в 1,5 раза – анальгина (рис., А).

Непредвиденным оказалось то, что с увеличением дозы до 25 и 50 мг/кг происходит «ослабление» анальгетических свойств тестируемого соединения.

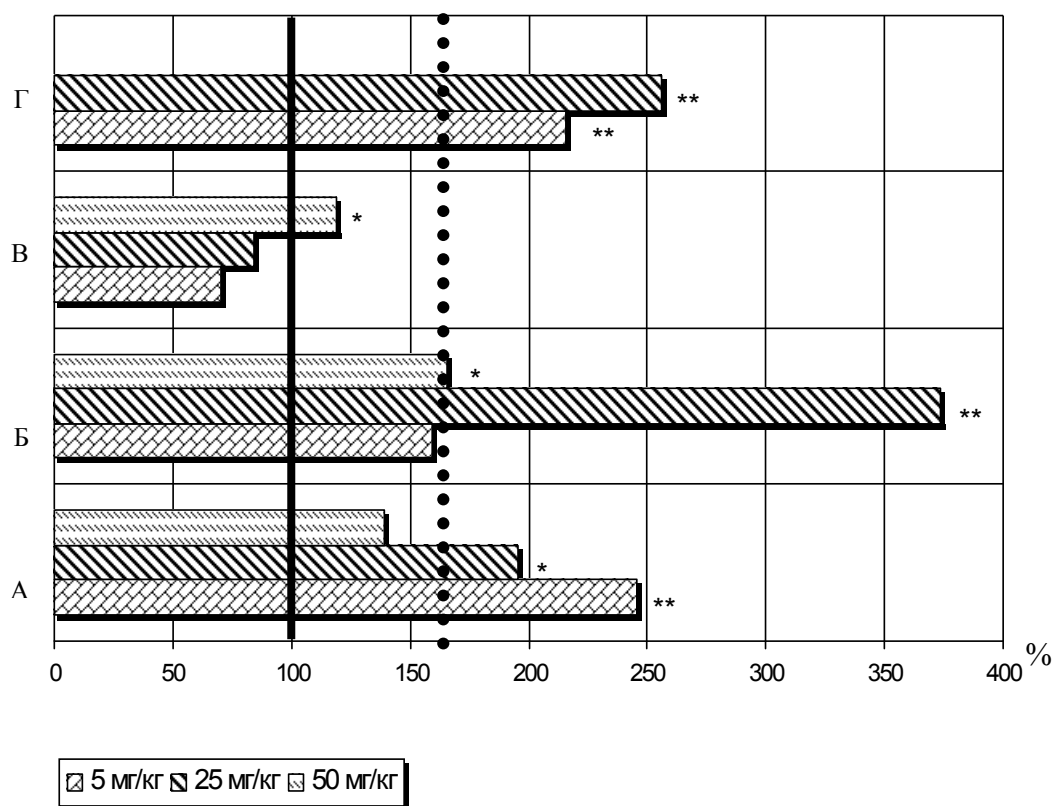


Рис. Сравнение эффектов анальгина и разных доз 1,5-бензодиазепинона-2 (А), 3-метилбензодиазепинона-2 (Б), 3-формилбензодиазепинона-2 (В) и 4-метилбензодиазепинона-2 (Г), обозначенных по оси у, на болевой порог у крыс в тесте «Электростимуляция». По оси абсцисс – напряжение, %.

Прямая линия – уровень контроля, принятый за 100 %, пунктирная линия – значение болевого порога при инъекции анальгина. \* –  $p < 0,05$ ; \*\* –  $p < 0,01$ , p – уровень достоверности различий по отношению к контролю.

Эффекты воздействия 3-метилбензодиазепинона-2 в дозах 5, 25 и 50 мг/кг представлены на рис., Б. Видно, что БП при дозе 5 мг/кг достоверно ( $p \leq 0,05$ ) превышал БП как контрольной группы, так и у животных, которым вводили анальгин. Особенно резко увеличивался уровень БП ( $p \leq 0,01$ ) после дозы 25 мг/кг. При этом, БП более чем в 4 раза превышал контроль и в 2,5 раза – действие анальгина. При инъекции крысам этого же вещества в дозе 50 мг/кг достоверное увеличение БП ( $p \leq 0,05$ ) наблюдалось только по сравнению с контролем (см. рис., Б). Таким образом, максимальный обезболивающий эффект 3-метилбензодиазепинона-2 наблюдался при дозе 25 мг/кг.

Анализ результатов тестирования 3-формилбензодиазепинона-2 в трех дозах показал, что данное производное БД только в дозе 50 мг/кг достоверно повышает

уровень БП ( $p \leq 0,05$ ) по сравнению с контролем, однако его противоболевой эффект не превышает эффект анальгина (рис., В).

При анализе уровня БП у крыс после внутривентрикулярного введения разных доз 4-метилбензодиазепинона-2 выявлено следующее (см. рис., Г). В дозах 5 и 25 мг/кг наблюдается достоверное ( $p \leq 0,01$ ) увеличение уровня БП по сравнению и с контролем и с анальгином. Из рис. Г также видно, что при этих двух дозах наблюдается прямо пропорциональное увеличение БП как по отношению к контролю, так и к анальгину. Наибольший анальгетический эффект обнаружен при дозе 25 мг/кг. Неожиданным оказался эффект дозы 50 мг/кг – наблюдалась 50 % гибель животных, поэтому данные такой дозы не представлены на рисунке.

На основании полученных данных можно заключить, что 1,5-бензодиазепинон-2, 3-метилбензодиазепинон-2 и 4-метилбензодиазепинон-2 увеличивают уровень БП у крыс. Не исключено, что эти вещества, как и другие БД [4, 8-13], усиливают ГАМК-эргические тормозные процессы, реализуя, таким образом, анальгетическое действие. Особенно положительным является то, что при определенных дозах производных значения БП значительно превышают таковой традиционного противоболевого препарата анальгина. Если учесть, что анальгин обладает рядом побочных эффектов и повышает риск развития осложнений, то из четырех исследованных нами производных 1,5-БД три можно считать перспективными кандидатами в лекарственные средства. В отношении противоболевой активности с учетом дозы исследованные вещества можно расположить в следующем порядке:

<i>5 мг/кг:</i>	<i>25 мг/кг:</i>	<i>50 мг/кг:</i>
1,5-бензодиазепинон-2	3-метилбензодиазепинон-2	3-метилбензодиазепинон-2
↓	↓	↓
4-метилбензодиазепинон-2	4-метилбензодиазепинон-2	1,5-бензодиазепинон-2
↓	↓	↓
3-метилбензодиазепинон-2	1,5-бензодиазепинон-2	3-формилбензодиазепинон-2
↓	↓	
3-формилбензодиазепинон-2	3-формилбензодиазепинон-2	

В отношении механизма реализации анальгетического действия БД можно думать, что точки их приложения могут находиться в разных отделах ЦНС. Первым таким уровнем могут быть задние рога серого вещества, где происходит первое синаптическое переключение. Кроме того, синаптическим транзиттером, который выделяют первичные афференты (волокна, обеспечивающие ощущение быстрой боли средней силы), является глутамат, а транзиттером, который передает медленную сильную боль – вещество Р [5, 10]. Возможно, тестируемые производные тормозят передачу от болевых волокон задних корешков к спиноталамическим нейронам. Таламус также может быть местом воздействия тестируемых соединений, поскольку общепризнано, что он является центральным

звеном болевой интеграции его повреждения наиболее резко сказываются на восприятии боли [5, 10]. Не исключено, что местом приложения исследованных производных может быть и задний отдел гипоталамуса, поскольку при его повреждении ноцицептивные раздражения не вызывают реакции активации в ЭЭГ коры [14]. Особого внимания заслуживает то, что результаты настоящей работы согласуются с полученными нами данными о действии 1,5-БД на нейроны моллюска, которые свидетельствуют о том, что многие БД в концентрациях  $10^{-3}$  и  $10^{-2}$  М угнетают электрическую активность нейронов. Нами выявлено, что механизм такого угнетения состоит, в первую очередь, в инактивации натриевых каналов, а затем и кальциевых и калиевых, что приводит, в конечном счете, к блоку генерации потенциалов действия..

### **ВЫВОДЫ**

1. Тестируемые новые производные 1,5-бензодиазепинона-2 при системном введении в зависимости от положения радикала и дозы вызывали аналгетический эффект, который у некоторых соединений в определенной дозе превышал аналгетический эффект анальгина.
2. Показано, что для каждого исследованного вещества существует определенная оптимальная доза, при которой проявляется наибольший противоболевой эффект.

### **Список литературы**

1. Бурчинский С.Г. Фармакотерапевтические возможности нейролептиков при психосоматической патологии / С.Г. Бурчинский // Здоров'я України. – 2006. – № 8. – С. 52–53.
2. Вейн А.М. Боль и обезболивание / А.М. Вейн, М.Я. Авруцкий – М.: Медицина, 1997. – 280 с.
3. Павленко А.Ю. Болевой синдром: патофизиологические механизмы развития и методы воздействия на этапах оказания медицинской помощи / А.Ю. Павленко, А.А. Хижняк // Медицина неотлож. состояний. – 2006. – № 1. – С. 29–39.
4. Богатский А.В. Транквилизаторы. 1,4-бензодиазепиноны и родственные структуры / Богатский А.В., Андронати С.А., Головенко Н.Я. – Киев: Наукова думка, 1980. – 278 с.
5. Лоуренс Д.Р. Клиническая фармакология / Д.Р. Лоуренс, П. Бенитт – М.: Медицина, 1991. – Т. 2. – 700 с.
6. Машковский М.Д. Лекарственные средства: В 2-х т. / Машковский М.Д. – М: Медицина, 2000. – Т. 1. – 624 с.
7. Мержеевски Л. Анксиолитики (производные бензодиазепинов) / Л. Мержеевски, Р. Домбровски // Новости фармации и медицины. – 1994. – № 4. – С. 71–76.
8. Anxiolytic 2,3-benzodiazepines, their specific binding to the basal ganglia / E.J. Horvth, K. Horvth, T. Hmori [et al.] // Prog Neurobiol. – 2000. – 60(4). – P. 309–342.
9. Mediratta P.K. Development of differential tolerance to the sedative and anti-stress effects of benzodiazepines / P.K. Mediratta, K.K. Sharma, J. Rana // Indian J. Physiol. Pharmacol. – 2001. – V. 45, №1. – P. 111–115.
10. Харкевич Д.А. Фармакология: Учебник. / Харкевич Д.А. – М.: Медицина, 1993. – 750 с.
11. Демин С.А. Диагностическое значение определения порогов боли при тепловой стимуляции в практике рефлексотерапии : автореф. дис. на соик. ...канд. мед. наук. / С.А. Демин – Москва, 2002. – 20 с.
12. Смудевич А.Б. Транквилизаторы – производные бензодиазепина в психиатрии и общей медицине / Смудевич А.Б., Дробижев М.Ю., Иванов С.В. – М.: Издание ф-мы Рош. – 1999. – 63 с.
13. Соломко З.Ф. 1,5-бензодиазепинин II / З.Ф. Соломко, А.Н. Кост // ХГС. – 1975. – №11. – С. 1443–1463.

14. Кассиль Г.Н. Боль и обезболивание / Кассиль Г.Н. – М.: Наука, 1958. – 229 с.

**Гамма Т.В. Протибольові ефекти ново синтезованих похідних 1,5-бензодіазепінону-2 / Т.В. Гамма, І.В. Єпішкін, Д.Р. Хусайнов, М.Ю. Басвський, О.М. Басвський, І.І. Коренюк // Вчені записки Таврійського національного університету ім. В.І. Вернадського. Серія „Біологія, хімія”. – 2009. – Т. 22 (61). – № 4. – С. 30-35.**

В умовах тесту "Електростимуляція" вивчено вплив 1,5-бензодіазепінону-2 та його нових похідних при внутрішньочеревинному введенні щурам у різних дозах на больовий поріг і проведено порівняння отриманих результатів з фармпрепаратом анальгіном. Показано, що в певних дозах з чотирьох досліджених сполук тільки три – 1,5-бензодіазепінон-2, 3-метилбензодіазепінон-2 і 4-метилбензодіазепінон-2 збільшують рівень больового порога у щурів, який перевищує ефект анальгіну.

**Ключові слова:** больовий поріг, щури, 1,5-бензодіазепіни

**Gamma T.V. Antipain effects newly synteziated derivatives 1,5-benzodiazepinon-2 / T.V. Gamma, I.V. Epishkin, D.R. Husainov, M.Yu. Baevsky, A.M. Baevsky, I.I. Korenyuk // Scientific Notes of Taurida V.Vernadsky National University. – Series: Biology, chemistry. – 2009. – V.22 (61). – № 4. – P. 30-35.**

In job with the test "Electrostimulation" are established the influence 1,5-benzodiazepinon-2 and newly derivative under intraperitoneal injection in rats on a pain threshold. The investigations of those matters with Analginum have been carried out. The increase of pain threshold by the influence 1,5-benzodiazepinon-2, 3-methylbenzodiazepinon-2 and 4-methylbenzodiazepinon-2 different doses is found out.

**Key words:** pain threshold, rats, 1,5-benzodiazepiny.

*Поступила в редакцію 18.11.2009 г.*