

УДК 612.014.46:612.821:615.214:547.78

АНАЛГЕТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА БЕНЗИМИДАЗОЛА

*Гамма Т.В., Коренюк И.И., Хусаинов Д.Р., Колотилова О.И., Катюшина О.В.,
Черетаев И.В.*

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

В условиях тестов «горячая вода», электростимуляция и горячая пластина при внутрибрюшинной инъекции крысам бензимидазола в дозах 5, 25 и 50 мг/кг показано, что данное соединение обладает анальгетическим действием в дозах 25 и 50 мг/кг, причем только в дозе 50 мг/кг превышает по силе действия фармпрепарат анальгин. При наименьшей использованной дозе (5 мг/кг) бензимидазол увеличивал болевую чувствительность крыс.

Ключевые слова: бензимидазол, тесты «горячая вода», электростимуляция и горячая пластина, болевой порог, крысы.

ВВЕДЕНИЕ

Поиск новых высокоэффективных анальгетиков является актуальной проблемой современной фармакологии, поскольку применяемые в клинической практике обезболивающие препараты не удовлетворяют требованиям эффективности и безопасности [1-3]. Наркотические анальгетики характеризуются сильным обезболивающим действием, что обеспечивает возможность их использования при травмах и заболеваниях, сопровождающихся выраженным болевым синдромом. Однако, наряду с анальгетическим эффектом, они оказывают влияние на центральную нервную систему человека, проявляющееся в развитии эйфории, а при их повторном применении возникает привыкание, наблюдаются синдромы психической и физической зависимости. Кроме того, увеличение дозы препарата сопровождается риском угнетения дыхательного центра [4, 5]. Рассматривая в наиболее общем плане лекарственные средства, используемые специалистами в ежедневной практической деятельности при обезболивании, нужно отметить, что основное место в этом ряду стали занимать ненаркотические анальгетики, нестероидные противовоспалительные и спазмолитические средства. К таким веществам относят некоторые производные бензимидазола. Однако, интересным является определение у бензимидазола анальгетической активности, а также ее сравнение с широко применяемым фармпрепаратом метамизолом натрия (анальгином), что и явилось целью данной работы.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Для проведения экспериментов были отобраны крысы со средней двигательной активностью, которые были разделены на контрольную и экспериментальную группы, каждая из которых состояла из 10 крыс. Бензимидазол растворялся в физиологическом растворе за час до начала эксперимента. Системное внутривенное введение соединения в объеме 0.25-0.3 мл в дозах 5, 25 и 50 мг/кг осуществлялось за 30 мин до теста, то есть вначале однократно инъектировали тестируемый раствор в дозе 5 мг/кг и через 0,5 ч от момента инъекции регистрировали параметры активности крыс [6]. Затем делался семидневный перерыв, после которого животным также однократно вводили бензимидазол в дозах 25 и 50 мг/кг. Такая же процедура соблюдалась при введении анальгина в терапевтической дозе (5 мг/кг) [5]. В работе использовано три стандартные модели исследования болевой чувствительности крыс – температурный тест или тест «горячая вода» [7], электростимуляция [8] и горячая пластина [9, 10], в условиях которых определяли уровень болевого порога (БП). Обработка результатов проводилась с использованием непараметрического критерия Манна-Уитни в программе Statistica 6.0.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Влияние бензимидазола на уровень болевой чувствительности крыс в условиях температурного теста.

Данные по определению анальгетической активности бензимидазола в дозах 5, 25 и 50 мг/кг и анальгина представлены на Рис. 1. Как видно из рисунка при инъекции бензимидазола в дозе 5 мг/кг наблюдается снижение уровня БП ($p < 0,05$) по сравнению с контролем. Данный факт свидетельствует о том, что при достаточно низкой дозе бензимидазол не проявляет противоболевых свойств.

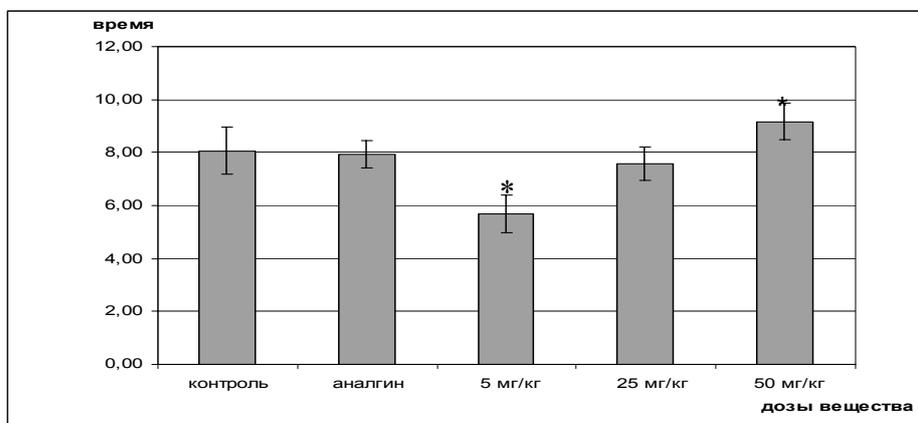


Рис. 1. Влияние бензимидазола на уровень болевой чувствительности крыс в условиях температурного теста.

Примечание: * – $p < 0,05$, ** – $p < 0,01$, где p - уровень достоверности по отношению к контролю. По оси ординат время в секундах.

Интересно отметить, что в данном тесте анальгин не проявил себя как анальгетик, по-видимому, данная модель для анальгина является неадекватной. При дозе бензимидазола 25 мг/кг уровень БП по сравнению с контролем снижался, но был повышенным относительно дозы 5 мг/кг. При введении бензимидазола в дозе 50 мг/кг наблюдалось достоверное увеличение БП до $9,2 \pm 0,7$ ($p \leq 0,05$) по сравнению с контролем. Таким образом, бензимидазол только в дозе 50 мг/кг обладает анальгетическим действием. Поскольку при использовании данной модели не удалось провести сравнительный анализ эффективности бензимидазола и анальгина, были использованы два других аглометрических метода.

Влияние бензимидазола на уровень болевой чувствительности крыс в условиях теста электростимуляция.

В условиях данного теста уровень БП повышался при инъекции крысам анальгина, следовательно, тест электростимуляции является чувствительным для тестируемого препарата (рис. 2). Бензимидазол в дозе 5 мг/кг также как и в предыдущем температурном тесте снижал БП и по сравнению с контролем и анальгином. При увеличении дозы бензимидазола до 25 мг/кг наблюдалось увеличение БП ($p \leq 0,05$) по сравнению с контролем, причем значения БП приближались к значениям анальгина, однако не превышали таковые. И только при увеличении дозы бензимидазола до 50 мг/кг происходило существенное увеличение БП как по сравнению с контролем ($p \leq 0,01$), так и с анальгином. Следует отметить, что анальгетический эффект бензимидазола в наивысшей используемой дозе был зарегистрирован и в условиях предыдущего теста.

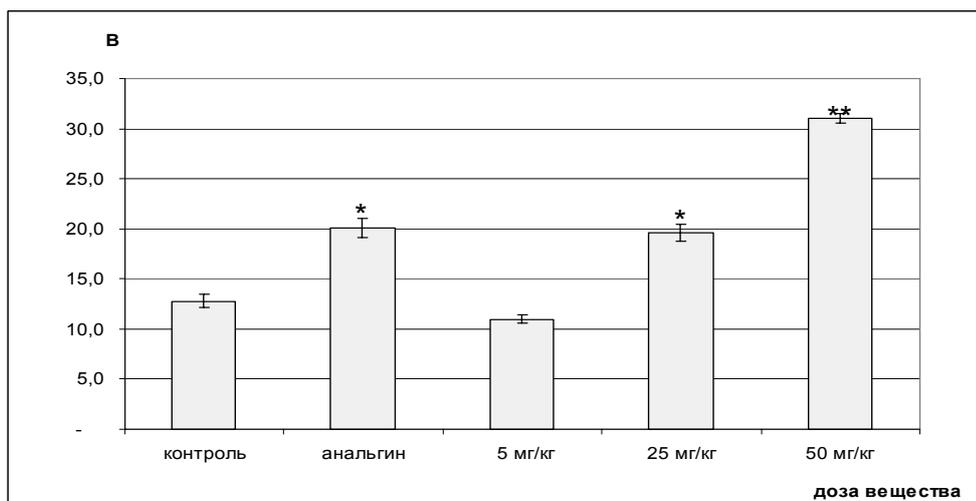


Рис. 2. Влияние бензимидазола на уровень болевого порога у крыс в условиях теста электростимуляция.

Примечание: по оси ординат напряжение в вольтах.

АНАЛГЕТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА БЕНЗИМИДАЗОЛА

Таким образом, по результатам теста электростимуляции бензимидазол обладает противоболевым эффектом в дозах 25 и 50 мг/кг, причем в дозе 50 мг/кг превышает эффект анальгина.

Влияние бензимидазола на уровень болевой чувствительности крыс в условиях теста горячая пластина.

Результаты проведенного исследования показали, что в условиях теста горячая пластина проявлялись наибольшие по выраженности относительно двух предыдущих тестов аналгетические свойства анальгина (рис. 3), уровень БП превышал контрольные значения в 1,5-2 раза ($p \leq 0,01$). При инъекции бензимидазола в дозе 5 мг/кг наблюдалось менее выраженное снижение БП по сравнению с контролем. Отметим, что такой же эффект данной дозы бензимидазола бы и в вышеописанных тестах (см. рис. 1 и 2). При введении бензимидазола в дозе 25 мг/кг обнаружено достоверное увеличение БП до $21,3 \pm 0,9$ с; $p < 0,05$, по сравнению с контролем $12,6 \pm 0,5$ с. Следует указать, что бензимидазол в данной дозе не превышал аналгетическое действие анальгина. Дальнейшее увеличение дозы бензимидазола до 50 мг/кг приводило к достоверному увеличению БП ($p \leq 0,01$) по сравнению с контролем и, в целом, его значения несущественно превышали таковые при инъекции анальгина. Таким образом, можно заключить, что бензимидазол в дозах 25 и 50 мг/кг повышает БП у крыс, следовательно, обладает аналгетическими свойствами.

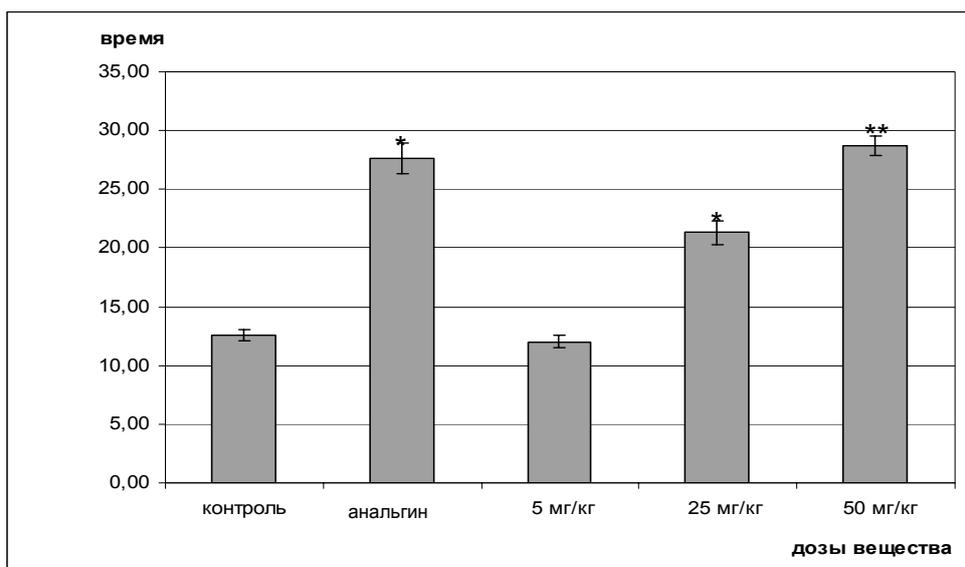


Рис. 3. Влияние бензимидазола на уровень болевой порога у крыс в условиях теста горячая пластина.

Примечание: по оси ординат время в секундах.

В целом, результаты трех аглометрических методов позволили выявить у бензимидазола анальгетические свойства, которые при дозе вещества 50 мг/кг превышали таковые у фармпрепарата анальгина. Интересным оказалось то, что кривая доза-эффект носила пропорциональный характер, то есть при увеличении дозы увеличивался и противоболевой эффект. Причем, во всех трех тестах бензимидазол в дозе 5 мг/кг снижал БП, тем самым, увеличивая болевую чувствительность крыс. В отношении механизма реализации анальгетического действия бензимидазола можно предположить следующее. В настоящее время считается, что бензимидазолы, как и близкие им по химической структуре бензодиазепины, взаимодействуют со специфическими бензодиазепиновыми рецепторами (то есть являются агонистами этих рецепторов), входящими в состав постсинаптического ГАМК_A-рецепторного комплекса в лимбической системе мозга, таламусе, гипоталамусе, восходящей активирующей ретикулярной формации ствола мозга и вставочных нейронах боковых рогов спинного мозга [11, 12]. Бензимидазол, по-видимому, повышает чувствительность ГАМК-рецепторов к медиатору (ГАМК), что обуславливает повышение частоты открытия в цитоплазматической мембране нейронов каналов для входящих токов ионов хлора [4]. В результате происходит усиление тормозного влияния ГАМК и угнетение межнейронной передачи в соответствующих отделах ЦНС, в том числе и угнетение проведения болевых сигналов. Не исключено, что определенную роль в реализации эффектов бензимидазола могут играть и другие медиаторные системы мозга. Таким образом, проведенные исследования показали наличие у бензимидазола анальгетических свойств, что дает возможность рекомендовать его к дальнейшим клиническим испытаниям в качестве обезболивающего, а возможно и спазмолитического средства, для купирования острого и хронического болевого синдрома.

ВЫВОДЫ

1. Бензимидазол обладает дозозависимым анальгетическим действием в дозах 25 и 50 мг/кг.
2. Бензимидазол только в дозе 50 мг/кг превышает по силе действия фармпрепарат анальгин.
3. Результаты трех аглометрических методов показали, что бензимидазол в дозе 5 мг/кг увеличивал болевую чувствительность крыс.

Список литературы

1. Авруцкий М.Я. Фармакологические методы обезболивания / М.Я. Авруцкий, П.В. Смольников – В кн.: Боль и обезболивание. – М.: Медицина, 1997. – С. 193–225.
2. Вейн А.М. Боль и обезболивание / А.М. Вейн, М.Я. Авруцкий. – М.: Медицина, 1997. – 280 с.
3. Бронштейн А.С. Изучение и лечение боли (обзор литературы и постановка задач) / А.С. Бронштейн, В.Л. Ривкин // Международный медицинский журнал. – 2001. – № 3. – С. 267–271.
4. Харкевич Д.А. Фармакология: Учебник. / Харкевич Д.А. – М.: Медицина, 1993. – 560 с.
5. Машковский М.Д. Лекарственные средства: В 2-х т. / Машковский М.Д. – М.: Медицина, 2000. – Т. 1. – 624 с.
6. Буреш Я. Методики и основные эксперименты по изучению мозга и поведения / Буреш Я., Бурешова О., Хьюстон Дж. – М.: Высшая школа, 1991. – 399 с.

7. Эффекты фентанила в сверхмалых дозах / Н.Е. Лебедева, Т.В. Головкина, Е.Н. Горбатова [и др.] // Химическая и биологическая безопасность. – 2003. – № 9–10. – С. 7–8.
8. Демин С.А. Диагностическое значение определения порогов боли при тепловой стимуляции в практике рефлексотерапии: автореф. на соиск. ...канд.мед.наук / С.А. Демин – Москва. – 2002. – 20 с.
9. Корреляции болевой чувствительности и гуморального иммунного ответа у мышей при термораздвожении / А.М. Василенко, О.Г. Яновский, О.В. Коптелов [и др.] // Бюлл. экспер.-мед. – 1995. – №4. – С. 405–408.
10. Hardy J.D. Goodell Pricking pain threshold in defferent body areas / J.D. Hardy, H.G. Wolff // Proc Soc Exp BiodMed. – 1952. –Vol. 80. – P. 425–427.
11. 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. 309–42.
12. 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.

Гамма Т.В., Аналгетичні властивості бензимидазолу / Т.В. Гамма, І.І. Коренюк, Д.Р. Хусайнов [та ін.] // Вчені записки Таврійського національного університету ім. В.І. Вернадського. Серія „Біологія, хімія”. – 2010. – Т. 23 (62). – № 2. – С. 66-71.

В умовах тестів "гаряча вода", електростимуляція й гаряча пластина при внутрішньочеревинній ін'єкції шуром бензимидазолу в дозах 5, 25 і 50 мг/кг показано, що ця сполука має аналгетичну дію в дозах 25 і 50 мг/кг, причому тільки в дозі 50 мг/кг перевищує за силою дію фармпрепарата анальгіна. При найменшій використаній дозі (5 мг/кг) бензимидазол збільшував больову чутливість шурів.

Ключові слова: бензимидазол, тести "гаряча вода", електростимуляція й гаряча пластина, больовий поріг, шури.

Gamma T.V. Analgesic properties of benzimidazole / T.V. Gamma, I.I. Korenyuk, D.R. Husainov [et al.] // Scientific Notes of Taurida V.I. Vernadsky National University. – Series: Biology, chemistry. – 2010. – V.23 (62). – № 2. – P. 66-71.

It was showed in the "hot water" electro and hot plate tests in rats with intraperitoneal injections of benzimidazole at doses of 5, 25 and 50 mg / kg that this compound has analgesic action in doses of 25 and 50 mg / kg, with only 50 mg/kg higher than the strength of pharmaceuticals analgine. At the lowest dose used (5 mg/kg) benzimidazole was increasing pain sensitivity in rats.

Keywords: benzimidazole, tests of "hot water", electrical stimulation and hot-plate, pain threshold, rats.

Поступила в редакцию 28.05.2010 г.