

АНАЛЬГЕТИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ ГИДРОХЛОРИДОВ ПРОИЗВОДНЫХ 2-(6,7-ДИМЕТОКСИ-3,3-ДИПРОПИЛ-3,4-ДИГИДРО-2Н-ИЗОХИНОЛИН-1-ИЛИДЕН)АЦЕТАМИДА**Хамитова Мария Маратовна**

студент, Пермская государственная фармацевтическая академии, РФ, г. Пермь

Изохинолин и хинолин представляют собой стабильные соединения, хинолин – это высококипящая жидкость, изохинолин – твердое соединение с низкой температурой плавления, эти соединения имеют сладковатый запах [6].

Как известно, гидрированные производные изохинолина распространены в природе, особенно среди растительных алкалоидов. Производные этого ряда используют в медицине как лекарственные препараты. Это вызывает интерес к изохинолиновым системам и их синтезу [4].

Актуальность. Болью сопровождаются многие острые и хронические заболевания, которые резко снижают качество жизни человека, его социальную адаптацию, вызывая постоянные страдания. Болевые синдромы являются одной из основных причин обращения людей за медицинской помощью. Более 90% заболеваний сопровождаются болью. Ежедневно большое количество людей в мире принимают какой-либо анальгетик. Однако их прием является одной из самых частых причин нежелательных реакций на фармакотерапию. В связи с этим актуальным является поиск новых веществ обладающих анальгетической активностью, малотоксичных и вызывающих минимальное количество побочных эффектов.

В настоящее время в области прикладной фармацевтической науки ведутся масштабные разработки методов синтеза обезболивающих препаратов, обладающих минимальной токсичностью и потенциально высокой анальгетической активностью. В связи с этим представляло интерес получение новых производных 2-(6,7-диметокси-3,3-дипропил-3,4-дигидро-2Н-изохинолин-1-илиден) ацетамида и исследование их биологической активности.

Направленный синтез изохинолина ведется в Пермской государственной фармацевтической академии аспирантом Юсовым А. С., под руководством проф. Михайловского А.Г.

Целью работы являлось исследование анальгетической активности новых производных 2-(6,7-диметокси-3,3-дипропил-3,4-дигидро-2Н-изохинолин-1-илиден) ацетамида.

Материалы и методы исследования. Объектами исследования были 9 соединений с лабораторными шифрами PR-1 – PR-9, синтезированные на кафедре общей и органической химии ФГБОУ ВО ПГФА под руководством проф. Михайловского А.Г.

Все исследовательские работы с лабораторными животными выполнялись в соответствии с общепринятыми этическими нормами обращения с животными на основе стандартных операционных процедур [2, с.84–94].

Оценка биологической активности осуществлялась в соответствии с требованиями Фармакологического комитета, которые изложены в «Руководстве по проведению доклинических исследований лекарственных средств». Эталоны сравнения были типичные представители, а также современные высокоэффективные лекарственные средства соответствующих фармакологических групп [1, с.152].

Животные, которые были использованы в экспериментах, содержались в типовом виварии с естественным светотеневым 12-часовым циклом, при температуре воздуха $20 \pm 2^\circ\text{C}$. Их питание осуществлялось в соответствии с нормами кормов для экспериментальных животных. Содержание животных соответствовало правилам лабораторной практики при проведении доклинических исследований в РФ (ГОСТ Р 51000.3-96 Общие требования к испытательным лабораториям) и Приказу МЗ РФ №267 от 19.06.2003г. «Об утверждении правил лабораторной практики» (GLP), с соблюдением Международных рекомендаций Европейской конвенции по защите позвоночных животных, используемых при экспериментальных исследованиях (1997 г.). Группы для исследования формировались методом случайной выборки с учетом массы тела в качестве определяющего показателя.

Анальгетическую активность соединений определяли на белых беспородных мышах обоего пола массой 20–30 г по методике «горячая пластина» [3, с.944].

Исследуемые соединения вводили внутривентриально в правую подвздошную область в дозе 50 мг/кг в виде взвеси в 2% крахмальной слизи за 30 мин до эксперимента. Контрольной группе внутривентриально вводили эквивалентные количества 2% крахмальной слизи.

В качестве препарата сравнения использовали метамизол натрия, который вводили внутривентриально в дозе 50 мг/кг за 30 мин до эксперимента.

Всего в эксперимент было взято 64 животных. В контрольную группу было включено 10 мышей, в подопытные по 6 мышей.

Болевую реакцию у подопытных мышей индуцировали, помещая их на разогретую до 56°C металлическую поверхность, окруженную цилиндром. Регистрировали время с момента помещения на горячую поверхность до появления поведенческого ответа на болевое раздражение (облизывание задних лап, отдергивание задней лапы, прыжки) [5]. Оценку анальгетической активности исследуемых соединений в тесте «горячая пластина» у мышей проводили спустя 30 минут после внутривентриального введения.

Критерием анальгетического эффекта считали достоверное увеличение латентного периода реакции после введения вещества по сравнению с контролем.

Статистическую обработку результатов проводили с использованием программы “STATISTICA 8,0”. Результаты исследований обработаны статистически с определением t-критерия Стьюдента. Данные представлены в виде выборочного среднего $\bar{M}$, ошибки среднего m и достигнутого уровня значимости p . Минимальный уровень значимости различий принимали соответствующим $p \leq 0,05$.

Результаты исследований. Результаты изучения анальгетической активности по методу «горячей пластины» представлены в таблице 1.

Таблица 1.

**Анальгетическая активность производных
2-(6,7-диметокси-3,3-дипропил-3,4-дигидро-2H-изохинолин-1-илиден) ацетамида**

Шифр соединения	Время оборонительного рефлекса, с	P по сравнению с контролем	P по сравнению
PR-1	$11,7 \pm 0,8$	$>0,05$	$>$
PR-2	$12,0 \pm 1,4$	$>0,05$	$>$
PR-3	$16,7 \pm 1,4$	$<0,05$	$>$
PR-4	$15,8 \pm 2,1$	$<0,05$	$>$
PR-5	$15,2 \pm 1,6$	$<0,05$	$>$
PR-6	$13,0 \pm 1,5$	$>0,05$	$>$
PR-7	$14,7 \pm 1,9$	$>0,05$	$>$
PR-8	$11,8 \pm 0,8$	$>0,05$	$>$
PR-9	$15,3 \pm 1,5$	$<0,05$	$>$
Метамизол натрия	$12,6 \pm 1,2$	$>0,05$	

Контроль	10,2±1,5	-	
----------	----------	---	--

Результаты, представленные в таблице, свидетельствуют о том, что соединения с лабораторными шифрами PR-1, PR-2, PR-6-8 не оказывают статистически значимого анальгетического действия по методу "горячей пластины". При введении этих соединений у подопытных животных отмечали признаки общетоксического действия (снижение двигательной активности, сонливость), а также местнораздражающего действия (тонические сокращения абдоминальной мускулатуры). У соединений PR-3, PR-4, PR-5 и PR-9 обнаружен анальгетический эффект, не уступающий таковому у препарата сравнения.

Таким образом, проведенные исследования показали перспективность поиска новых веществ с анальгетической активностью среди новых производных

2-(6,7-диметокси-3,3-дипропил-3,4-дигидро-2Н-изохинолин-1-илиден) ацетамида.

Список литературы:

1. Бельский М.Л. Элементы количественной оценки фармакологического эффекта – 2-е изд., перераб. и доп. – Л.: Медгиз, 1963. – 152 с.
2. Бондаренко Д.А., Дьяченко И.А., Мурашев А.Н., Скобцов Д.И. In vivo модели для изучения анальгетической активности // Биомедицина. – 2011. – № 2 – С. 84-94.
3. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств [под ред. Миронова А.Н.] – М.: Гриф и К, 2012. – 944 с.
4. Исохинолин, алкалоиды – [Электронный ресурс] – Режим доступа: <http://chem21.info/info/99714/> (дата обращения: 15.06.2017).
5. Тест «Горячая пластина» – [Электронный ресурс] – Режим доступа: <http://vivarium-nnz.ru/catalog/test-goryachaya-plastina/> (дата обращения: 17.06.2017).
6. Хинолины и изохинолины: реакции и методы синтеза – [Электронный ресурс] – Режим доступа: <http://www.dyda.ru/article/149.html> (дата обращения: 15.06.2017).