

# БИОЛОГИЯ И ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ МЕДИЦИНА

УДК 615.212.038

## ИССЛЕДОВАНИЕ НОВОГО НЕНАРКОТИЧЕСКОГО АНАЛЬГЕТИКА, ПРОИЗВОДНОГО ИЗОХИНОЛИНА – СОЕДИНЕНИЯ Г-104 – НА НАЛИЧИЕ СОПУТСТВУЮЩИХ И НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫХ ЭФФЕКТОВ, ХАРАКТЕРНЫХ ДЛЯ АНАЛЬГЕТИКОВ

*Е.А. Зенкова\*, Г.П. Вдовина, А.А. Бурлуцкая, В.К. Данилова*

*Пермский государственный медицинский университет  
им. академика Е.А. Вагнера, г. Пермь, Россия*

## ASSESSMENT OF NEW NONNARCOTIC ISOQUINOLINE DERIVATIVE ANALGESIC, COMPOUND G-104, FOR PRESENCE OF CONCOMITANT AND UNWANTED EFFECTS TYPICAL FOR ANALGESICS

*Е.А. Zenkova\*, G.P. Vdovina, A.A. Burlutskaya, V.K. Danilova*

*Perm State Medical University named after E.A. Wagner, Perm, Russian Federation*

**Цель.** Исследовать влияние нового ненаркотического анальгетика – соединения Г-104 – на двигательную активность, координацию движений, мышечный тонус, дыхательную функцию белых крыс при введении в широком диапазоне доз в сравнении с зарегистрированными анальгетиками.

**Материалы и методы.** Оценку влияния на мышечный тонус проводили на горизонтально натянутой проволоке, координацию движений изучали на установке «Ротарод», графическую регистрацию дыхательных движений производили с помощью системы PowerLab 4/35 и компьютерной программы LabChart 8. Рассчитывали количество дыхательных движений в минуту, учитывали случаи возникновения патологических форм дыхания. Двигательную активность изучали с использованием установки «Открытое поле».

**Результаты.** Новый отечественный анальгетик Г-104 не оказывает влияния на мышечный тонус белых крыс при введении в дозе  $ED_{50}$ , в отличие от «Трамадола» и кеторолака, вызвавших необратимый гипотонус у 50–100 % экспериментальных животных. Соединение Г-104, как и препараты сравнения «Трамадол» и кеторолак, не влияет на координацию движений. Изменений в спонтанной двигательной активности после хронического введения соединения Г-104 в установке «Открытое поле» не выявлено. Новый анальгетик Г-104 не изменяет частоту и амплитуду дыхательных движений белых крыс при введении в дозе  $ED_{50}$  в сравнении с фоновыми показателями.

**Выводы.** Соединение Г-104 при введении в дозе  $ED_{50}$  не оказывает влияния на мышечный тонус и координацию движений белых крыс, в отличие от анальгетиков «Трамадол» и кеторолак, вызывающих гипо-

© Зенкова Е.А., Вдовина Г.П., Бурлуцкая А.А., Данилова В.К., 2016

тел. 8 922 649 72 75

e-mail: EAZenkova@mail.ru

[Зенкова Е.А. (\*контактное лицо) – аспирант кафедры фармакологии; Вдовина Г.П. – доктор фармацевтических наук, профессор, заведующая кафедрой фармакологии; Бурлуцкая А.А. – младший научный сотрудник ЦНИЛ; Данилова В.К. – кандидат биологических наук, доцент кафедры фармакологии, заведующая отделом доклинических исследований ЦНИЛ].

тонус при введении в терапевтических дозах. Соединение Г-104 не изменяет спонтанной двигательной активности в установке «Открытое поле»; не угнетает дыхание белых крыс при введении в дозе  $ED_{50}$ .

**Ключевые слова.** Ненаркотический анальгетик Г-104, кеторолак, «Трамадол», белые крысы, спонтанная двигательная активность, мышечный тонус, координация движений, дыхательная функция.

**Aim.** The aim of the study was to assess the effect of a new nonnarcotic analgesic, compound G-104, on the motor activity, coordination of movements, muscular tonus and respiratory function of white rats, when introduced in a wide range of doses comparing to the registered analgesics.

**Materials and methods.** The effect on mice tonus was evaluated using the horizontally tightened wire, coordination of movements was studied with the device Rotarod, graphic registration of respiratory movements – by means of the system PowerLab 4/35 and the computer program LabChart 8. The number of respiratory movements per minute was calculated, the cases of pathological respiratory forms were taken into account. The motor activity was studied using the device “Open field”.

**Results.** A new native analgesic G-104 does not influence the muscular tonus of white rats in the dose of  $UN_{50}$  unlike Tramadol and Ketorolac causing irreversible hypotonus in 50–100 % of experimental animals. The compound G-104, as well as the comparison drugs Tramadol and Ketorolac, has no effect on coordination of movements. No changes in spontaneous motor activity after chronic introduction of G-104 in the device “Open field” were revealed. A new analgesic G-104 does not alter the frequency and amplitude of white rats’ respiratory movements when introduced in the dose of  $UN_{50}$  as compared with the background indices.

**Conclusions.** The compound G-104, when introduced in the dose of  $UN_{50}$ , does not influence the muscular tonus and coordination of movements in white rats unlike the analgesics Tramadol and Ketorolac causing hypotonus in therapeutic doses. The compound G-104 does not alter the spontaneous motor activity in the device “Open field”. A new analgesic G-104 does not depress respiration in white rats when introduced in the dose of  $UN_{50}$ .

**Key words.** Nonnarcotic analgesic G-104, Ketorolac, Tramadol, white rats, spontaneous motor activity, muscular tonus, coordination of movements, respiratory function.

---

## **ВВЕДЕНИЕ**

Новый ненаркотический анальгетик, производное изохинолина и аминоксано-вой кислоты, под лабораторным шифром Г-104 в ряде фармакологических исследований показал высокую анальгетическую активность, при этом его механизм действия не связан с опиатными рецепторами [2, 3]. Этапы углубленного исследования фармакологических эффектов соединений включают также проверку влияния на центральную нервную систему. Одним из фармакологических эффектов наркотических анальгетиков является способность угнетать дыхание и оказывать значительное влияние на центральную нервную систему [4]. *Цель данной работы* – исследование влияния соединения Г-104 на дыхательную функцию, двигательную активность, мышечный тонус и координацию движений.

## **МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ**

Для оценки влияния на двигательную активность, мышечный тонус и координацию движений соединение Г-104 вводилось на протяжении 180 дней белым нелинейным крысам перорально в виде водного раствора в дозах  $ED_{50}$  30 мг/кг и токсических, в 5 и 10 раз ее превышающих (150 и 300 мг/кг). Препаратами сравнения являлись кеторолак и «Трамадол», вводимые в терапевтических дозах в пересчете на крыс 0,85 и 4,29 мг/кг соответственно. Каждая экспериментальная группа состояла из 8 животных. Оценку влияния на координацию движений проводили в установке «Открытое поле», регистрировали горизонтальную, вертикальную и исследовательскую активности [1]. Влияние на мышечный тонус оценивали согласно

стандартной методике [5] на протяжении 180 дней. Крыс подвешивали за передние лапы к металлической проволоке, натянутой горизонтально на высоте 30 см от поверхности стола. Животные с ненарушенным мышечным тонусом быстро подтягивались и удерживались на перекидине четырьмя лапами в течение 5 секунд и более. Невыполнение этого рефлекса свидетельствовало о нарушении мышечного тонуса и неврологическом дефиците. Оценку влияния на координацию движений проводили на установке вращающегося стержня для крыс (аппаратно-программный комплекс «Ротарод», «Нейроботикс», Россия) по истечении 180 дней введения соединения Г-104 и препаратов сравнения «Трамадол» и кеторолак. Стержень вращали со скоростью 5 оборотов в минуту в течение 2 минут. Неспособность животных удержать равновесие в течение 2 минут рассматривали как нарушение координации движения.

Оценку влияния на частоту и объем дыхания проводили на белых ненаркотизированных крысах ( $n = 8$ ). Соединение Г-104 вводилось перорально в виде водного раствора в дозе  $ED_{50}$  30 мг/кг. Графическую регистрацию дыхательных движений производили с помощью системы PowerLab 4/35 и компьютерной программы LabChart 8. Рассчитывали

количество дыхательных движений в минуту, учитывали случаи возникновения патологических форм дыхания (дыхание Чейн–Стокса, Кусмауля, Биота, агональное). Регистрацию осуществляли до введения соединения препарата Г-104 (фон) и спустя 60 минут после его перорального приема.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

У 90 % животных, получавших соединение Г-104 в токсических дозах 150 и 300 мг/кг, у 50 % получавших кеторолак и у 100 % животных, получавших препарат сравнения «Трамадол», наблюдался гипотонус мышц, что проявлялось снижением времени удерживания на горизонтально натянутой проволоке. Это явление носило необратимый характер и сохранялось до конца срока введения соединения и препаратов сравнения. Влияния соединения Г-104 в дозе  $ED_{50}$  30 мг/кг на мышечный тонус не отмечено.

После 180 дней введения соединения Г-104 и препаратов сравнения «Трамадол» и кеторолак была изучена стимулируемая двигательная активность и координация движений в установке «Ротарод». Результаты тестирования экспериментальных белых крыс ( $n = 8$ ) представлены в табл. 1.

Таблица 1

### Влияние введения соединения Г-104 и препаратов сравнения «Трамадол» и кеторолак на координацию движений белых крыс

Препарат/соединение	Доза, мг/кг	Время удерживания равновесия, с	Пройденный путь, см
Г-104	30	123,4 ± 1,6	224,7 ± 5,2
Г-104	150	155,8 ± 13,7	273,3 ± 23,8
Г-104	300	125,4 ± 4,0	211,0 ± 5,8
Трамадол	4,29	123,4 ± 1,6	223,4 ± 4,6
Кеторолак	0,85	135,3 ± 3,4	226,7 ± 8,0
Контроль	–	131,4 ± 2,8	225,7 ± 6,0

Как следует из табл. 1, введение соединения Г-104 в течение 180 дней в дозах 30, 150 и 300 мг/кг не оказывает влияния на вызванную двигательную активность и коорди-

нацию движения нелинейных белых крыс. Полученные результаты не имеют статистически значимых отличий от результатов животных из групп, получавших препараты

сравнения «Трамадол» (4,29 мг/кг), кеторолак (0,85 мг/кг), и контрольной группы.

Для оценки спонтанной двигательной активности был использован тест «Открытое поле», предполагающий определение следующих показателей за единицу времени:

- латентный период выхода в центральную зону (центральные 9 квадратов);
- горизонтальная активность (число пересеченных квадратов);
- вертикальная активность (число стоек с опорой и без нее на край клетки);
- исследовательская активность (количество заглядываний в отверстия);
- эмоциональность и ее вегетативные проявления (дефекация);
- груминг.

Результаты оценки двигательной активности белых крыс после 180-дневного введения соединения Г-104 представлены в табл. 2. Сравнительные результаты изучения влияния на двигательную активность зарегистрированных анальгетиков «Трамадола» и кеторолака представлены в табл. 3. Как следует из табл. 2 и 3, введение соединения Г-104 в дозах ЕД<sub>50</sub> (30 мг/кг), субтоксической (150 мг/кг) и токсической (300 мг/кг) не вызывает изменений в спонтанной двигательной активности белых крыс. Отличия от результатов препаратов сравнения и животных контрольной группы отсутствуют.

Результаты изучения влияния соединения Г-104 в дозе 30 мг/кг *per os* на дыхательную функцию представлены в табл. 4.

Таблица 2

**Влияние соединения Г-104 на структуру поведения белых крыс,  $M \pm m$**

Показатель	Экспериментальная группа животных и исследуемая доза							
	30 мг/кг		150 мг/кг		300 мг/кг		контроль	
	фон	после введения	фон	после введения	фон	после введения	фон	после введения
Латентный период (секунды) выхода в центральную зону	147,8 ± 16,0	155,0 ± 13,8	130,0 ± 18,0	138,8 ± 19,3	161,9 ± 7,9	145,9 ± 17,1	133,6 ± 23,7	147,1 ± 16,7
Горизонтальная активность (количество пересеченных квадратов)								
в периферической зоне	24,4 ± 1,4	19,4 ± 4,7	26,6 ± 4,2	26,3 ± 6,8	17,1 ± 2,5	26,9 ± 5,9	22,8 ± 8,2	21,9 ± 3,9
в центральной зоне	0,8 ± 0,6	1,7 ± 0,7	1,3 ± 0,4	1,4 ± 0,6	0,8 ± 0,3	0,8 ± 0,3	2,3 ± 1,4	1,6 ± 1,1
Вертикальная активность (количество стоек)								
в периферической зоне	11,8 ± 0,9	9,9 ± 1,6	12,6 ± 1,7	11,5 ± 1,5	14,0 ± 1,3	11,1 ± 1,2	10,6 ± 2,0	8,6 ± 1,8
в центральной зоне	0,0 ± 0,0	0,0 ± 0,0	0,1 ± 0,1	0,0 ± 0,0	0,0 ± 0,0	0,0 ± 0,0	0,3 ± 0,2	0,0 ± 0,0
Количество заглядываний	2,8 ± 0,6	1,3 ± 0,3	1,6 ± 0,3	0,9 ± 0,2	2,0 ± 0,4	1,6 ± 0,4	1,5 ± 0,4	0,7 ± 0,3
Груминг	2,0 ± 0,4	4,4 ± 0,9	2,1 ± 0,6	3,6 ± 0,7	2,9 ± 0,4	3,1 ± 0,7	3,6 ± 0,8	5,0 ± 0,3
Кол-во актов дефекации	0,0 ± 0,0	0,1 ± 0,1	0,8 ± 0,2	0,5 ± 0,3	0,3 ± 0,2	0,0 ± 0,0	0,0 ± 0,0	0,4 ± 0,2

Таблица 3

**Влияние препаратов сравнения «Трамадол» и кеторолак на структуру поведения белых крыс после 180 дней введения,  $M \pm m$**

Показатель	Экспериментальная группа животных					
	Трамадол (4,29 мг/кг)		Кеторолак (0,85 мг/кг)		Контроль	
	фон	после введения	фон	после введения	фон	после введения
Латентный период						
<i>выхода в центральную зону</i>	148,0 ± 18,7	180,0 ± 0,0	128,0 ± 30,2	136,0 ± 44,0	133,6 ± 23,7	147,1 ± 16,7
Горизонтальная активность (количество пересеченных квадратов)						
<i>в периферической зоне</i>	13,5 ± 2,5	15,0 ± 2,5	20,8 ± 6,5	18,3 ± 4,6	22,8 ± 8,2	21,9 ± 3,9
<i>в центральной зоне</i>	0,5 ± 0,3	0,0 ± 0,0	0,5 ± 0,3	1,3 ± 0,8	2,3 ± 1,4	1,6 ± 1,1
Вертикальная активность (количество стоек)						
<i>в периферической зоне</i>	9,8 ± 1,5	9,0 ± 2,3	9,5 ± 1,5	9,0 ± 0,6	10,6 ± 2,0	8,6 ± 1,8
<i>в центральной зоне</i>	0,0 ± 0,0	0,0 ± 0,0	0,0 ± 0,0	0,0 ± 0,0	0,3 ± 0,2	0,0 ± 0,0
Количество заглядываний	1,8 ± 0,5	0,0 ± 0,0	0,3 ± 0,3	0,8 ± 0,5	1,5 ± 0,4	0,7 ± 0,3
Грумминг	5,8 ± 2,9	6,3 ± 3,3	1,3 ± 0,3	4,5 ± 1,3	3,6 ± 0,8	5,0 ± 0,3
Кол-во актов дефекации	0,8 ± 0,8	0,3 ± 0,3	1,0 ± 1,0	1,5 ± 1,2	0,0 ± 0,0	0,4 ± 0,2

Таблица 4

**Влияние соединения Г-104 в дозе 30 мг/кг *per os* на частоту и глубину дыхательных движений белых нелинейных ненаркотизированных крыс**

Препарат	Частота дыхательных движений, в мин	Амплитуда, мВ
Фон	168,0 ± 12,1	108,3 ± 18,3
Г-104, 30 мг/кг	166,8 ± 7,2	106,0 ± 17,2

Как следует из табл. 4, соединение Г-104 в дозе 30 мг/кг перорально не оказывает влияния на глубину и частоту дыхательных движений белых нелинейных крыс. Частота дыхательных движений после введения Г-104 достоверно не изменилась в сравнении с фоновыми показателями ( $p > 0,05$ ). Случаев патологических форм дыхания (дыхание Чейн–Стокса, Кусмауля, Биота, агональное) не зарегистрировано. Угнетения и остановок дыхания под воздействием соединения Г-104 (30 мг/кг) перорально не отмечено.

### Выводы

1. Соединение Г-104 в диапазоне доз 30 ( $ED_{50}$ ), 150 и 300 мг/кг не оказывает влияния

на спонтанную двигательную активность белых нелинейных крыс в установке «Открытое поле». Отличий от препаратов сравнения «Трамадол» и кеторолак и контрольной группы животных не отмечено.

2. Влияния соединения Г-104 в дозе  $ED_{50}$  30 мг/кг на мышечный тонус белых нелинейных крыс не отмечено, в отличие от препаратов сравнения анальгетиков кеторолак и «Трамадол», вызвавших необратимый гипотонус у 50 и 100 % крыс соответственно, при введении в терапевтических дозах. Соединение Г-104 вызывает гипотонус при введении в токсических дозах 150 и 300 мг/кг, превышающих  $ED_{50}$  в 5 и 10 раз.

3. Новый ненаркотический анальгетик – соединение Г-104 – при хроническом введе-

нии в течение 180 дней в дозах 30 (ЕД<sub>50</sub>), 150 и 300 мг/кг, как и «Трамадол» и кеторолак, не влияет на координацию движений белых крыс. Отличий от значений контрольной группы животных не установлено.

4. Влияния соединения Г-104 в дозе ЕД<sub>50</sub> 30 мг/кг на функцию дыхания белых нелинейных крыс не отмечено. Частота дыхательных движений и амплитуда после введения соединения Г-104 в дозе ЕД<sub>50</sub> в сравнении с фоновыми показателями достоверно не меняются.

Таким образом, соединение Г-104 не обладает способностью угнетать дыхательный центр, характерной для ряда анальгетиков. Оно не влияет на спонтанную и стимулируемую двигательную активность белых крыс, не изменяет тонус мышц и координацию движений.

#### БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Буреш Я., Бурешова О., Хьюстон Дж.П. Материалы и основные эксперименты по изучению мозга и поведения. М.: Высшая школа 1991; 397.
2. Вихарев Ю.Б. Противовоспалительная и анальгетическая активности производных 3,3-диалкил-3,4-дигидроизохинолинов и фенэтиламидов: автореф. дис. ... канд. биол. наук. Томск 2005; 23.
3. Зенкова Е.А., Вдовина Г.П., Данилова В.К., Бурлуцкая А.А., Чугунова М.П., Астафьева С.А., Шкляев Ю.В. Исследование анальгетической активности и оценка вовлеченности опиоидной системы в реализацию антиноцицептивного эффекта производного изохинолина и гексановой кислоты соединения Г-104 в сравнении с наркотическим анальгетиком. Proceedings of materials the international scientific conference «News of science». Czech Republic, Karlovy Vary – Russia, Moscow, 30–31 August 2015, available at: <http://books.eee-science.ru/downloads/news-of-science/>.
4. Чурюканов В., Чурюканов М. Фармакология болеутоляющих средств. Врач 2002; 4: 29–33.
5. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Ч. I. Под ред. А.Н. Миронова. М.: Гриф и К 2012; 944.

Материал поступил в редакцию 26.11.2015