

Е. Ю. Биби́к¹, Н. А. Токарь¹, Ю. С. Венидиктова¹, А. А. Самокиш¹, А. А. Панков²,
 К. А. Фролов^{1,2}, В. В. Доценко^{2,3}, С. Г. Кривоколыско^{1,2}

¹ Кафедра фундаментальной и клинической фармакологии

ГУ Луганский государственный медицинский университет им. Святителя Луки, Луганск,

² Научно-исследовательская лаборатория «Химэкс»

ГОУ ВПО Луганский национальный университет им. Владимира Даля, Луганск,

³ Кафедра органической химии и технологий

ФГБОУ ВО Кубанский государственный университет, Краснодар

ИЗУЧЕНИЕ АНТИПИРЕТИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ ПРОИЗВОДНЫХ 1,4-ДИГИДРОТИОПИРИДИНА

В статье представлены результаты эксперимента по изучению жаропонижающей активности 7 образцов новых производных 1,4-дигидротиопиридина, производных цианотиоацетамида, синтезированных авторами в НИЛ «Химэкс» ЛГУ им. Владимира Даля. Все они обладают низкой острой пероральной токсичностью и рядом важных фармакодинамических эффектов, в частности, выраженных болеутоляющих свойств. Их антипиретическая активность изучалась в эксперименте на 90 белых беспородных крысах на модели «дрожжевой» лихорадки. После индукции лихорадки исследуемые вещества вводили внутривентрикулярно в дозе 5 мг/кг. Антипиретический эффект оценивали через 2, 4, 6, 8 и 18 часов, измеряя ректальную температуру электронным термометром. Исследования жаропонижающего эффекта проводились в сравнении с препаратом-референтом («Парацетамол») и показали наибольшую активность образцов mar-033, mar-014, mar-035, mar-040 (в порядке повышения их эффективности).

Ключевые слова: антипиретическая активность, производные цианотиоацетамида, 1,4-дигидротиопиридины, парацетамол.

E. Yu. Bibik¹, N. A. Tokar¹, Yu. S. Venidiktova¹, A. A. Samokish¹, A. A. Pankov²,
 K. A. Frolov^{1,2}, V. V. Dotsenko^{2,3}, S. G. Krivokolisko^{1,2}

¹ Lugansk State Medical University named after Saint Luke, Lugansk,

² Lugansk National University named after Vladimir Dahl, Lugansk,

³ Kuban State University, Krasnodar

STUDY OF ANTIPYRETIC ACTIVITY DERIVATIVES OF 1,4-DIHYDROTHIOPYRIDINE

The article presents the results of an experiment on the study of the antipyretic activity of 7 samples of new derivatives of 1,4-dihydrothiopyridine, cyanothioacetamide derivatives, synthesized by the authors at the research laboratory «Khimeks» of Lugansk State University named after Vladimir Dahl. All of them have low acute oral toxicity and a number of important pharmacodynamic effects, in particular, pronounced analgesic properties. Their antipyretic activity was studied in an experiment on 90 white outbred rats on a yeast fever model. After the induction of fever, the test substances were administered intragastrically at a dose of 5 mg/kg. The antipyretic effect was assessed after 2, 4, 6, 8 and 18 hours by measuring the rectal temperature with an electronic thermometer. Studies of the antipyretic effect were carried out in comparison with the reference drug (Paracetamol) and showed the highest activity of samples mar-033, mar-014, mar-035, mar-040 (in order of increasing their effectiveness).

Key words: antipyretic activity, cyanothioacetamide derivatives, 1,4-dihydrothiopyridines, paracetamol.

Введение

Лихорадочным синдромом сопровождается большинство заболеваний, он часто является причиной обращения за медицинской помощью. Лихорадка — неспецифическая защитная реакция организма, развивающаяся на фоне действия пирогенов как экзогенных, так и эндогенных. Характеризуется активизацией терморегуляторного центра головного мозга, который расположен в гипоталамусе.

Лихорадка может наблюдаться при различных стоматологических заболеваниях, таких как абсцессы и флегмоны челюстно-лицевой области. Все это связано с распространением инфекционного агента — экзогенного пирогена. Лихорадка также может быть индуцирована внутренними процессами организма. Например, при нарушении мозгового кровообращения, травме непосредственно терморегуляторного центра гипоталамуса может наблюдаться так называемая «центральная» лихорадка.

К адаптивным эффектам лихорадки относят прямые и опосредованные бактериостатический и бактерицидные эффекты, потенцирование специфических и неспецифических факторов защиты, активацию неспецифической стресс-реакции. Бактериостатический и бактерицидные эффекты лихорадки достигаются подавлением жизнедеятельности микроорганизмов в температурном диапазоне 39–40°C. Повышение эффективности неспецифических (лизоцима, факторов комплемента, интерферонов, фагоцитоза, катионных белков и др.) и специфических (синтез иммуноглобулинов, образование Т-лимфоцитов, их активация и др.) механизмов защиты обеспечивает обнаружение, инактивацию/деструкцию и элиминацию чужеродных агентов инфекционного и неинфекционного происхождения.

Лихорадка имеет и биологически отрицательное значение — патогенное. Основные повреждающие эффекты оказывают микробные эндо- и экзотоксины, чужеродные белки и другие соединения, которые могут вызывать иммунопатологические процессы (аллергию, иммунодефициты, болезни иммунной аутоагрессии), а также биологически нецелесообразные реакции (артериальную гипер- или гипотензию, изменение чувствительности к нейромедиаторам и гормонам, повышение проницаемости стенки сосудов и др.).

Функциональная перегрузка органов и физиологических систем, непосредственно включающихся в механизм развития лихорадки, может привести к развитию патологических состояний. Так, при значительном повышении температуры тела, а также при её критическом падении могут развиваться коллапс, обморок или сердечная недостаточность; при инфекционной лихорадке с гипогидратацией (например, при холере) или массивном гемолизе эритроцитов (при малярии) может нарушиться состояние системы гемостаза с развитием гиперкоагуляции белков крови, микротромбов и даже ДВС-синдрома. Возможно и опосредованное расстройство функций органов и систем, непосредственно не участвующих в реализации лихорадочной реак-

ции (например, системы пищеварения, что сопровождается снижением аппетита, нарушениями пищеварения, всасывания питательных веществ и похуданием пациента; нервной системы, сопровождающееся головной болью, иногда судорогами и галлюцинациями, нарушением рефлексов).

Таким образом, лихорадка может оказывать как положительное, так и отрицательное влияние на организм [1–3].

Для снижения температуры в настоящее время часто применяется ненаркотический анальгетик с выраженным антипиретическим свойством — парацетамол, который селективно ингибирует циклооксигеназу-3, находящуюся в центральной нервной системе. Таким образом, он не оказывает гастропатического эффекта, однако не исключена его гепатотоксичность. Ряд нестероидных противовоспалительных средств (НПВС) оказывают множество побочных эффектов, таких как ulcerогенность, гиперчувствительность; почечная недостаточность после длительного применения; нарушение функций центральной нервной системы.

Именно поэтому поиск новых жаропонижающих средств с минимальными побочными реакциями является актуальной проблемой фармакологии в данный момент.

Цель исследования — изучить жаропонижающую активность новых производных 1,4-дигидро-2-пиридина, ранее проявивших выраженные болеутоляющие свойства, синтезированных нами в НИЛ «Химэкс» ЛГУ им. Владимира Даля.

Материалы и методы исследования

Для исследования были отобраны 7 образцов новых производных 1,4-дигидро-2-пиридина с лабораторными шифрами mar-014, mar-033, mar-035, mar-036, mar-037, mar-040 и mar-075, синтезированные на базе НИЛ «Химэкс» Луганского национального университета им. Владимира Даля, с потенциальным антипиретическим эффектом [4–5]. На рисунке 1 представлены структурные формулы данных образцов. Препаратом сравнения был выбран Парацетамол, оказывающий выраженное жаропонижающее действие.

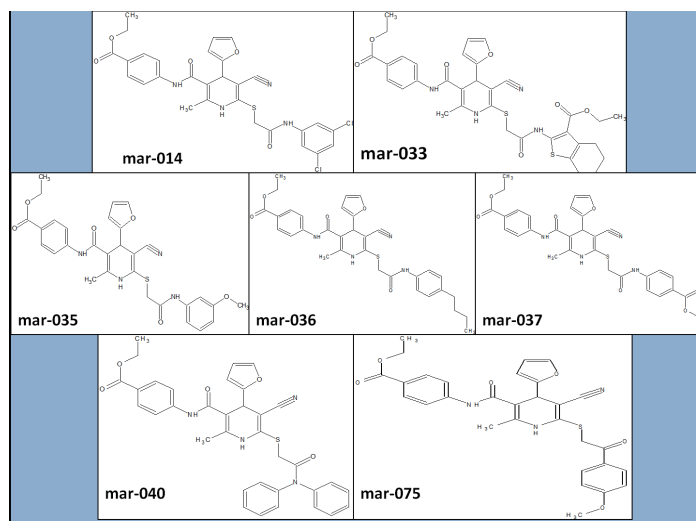


Рис. 1. Структурные формулы исследуемых образцов новых производных 1,4-дигидро-2-пиридина

Экспериментальные исследования проводились на 90 белых беспородных половозрелых крысах обоего пола массой 160–200 г в осенне-зимний период в сертифицированной фармакологической лаборатории ГУ ЛНР «Луганский государственный медицинский университет имени Святителя Луки».

Животные в течение всего срока исследования содержались в условиях вивария на стандартном рационе не более шести особей в клетке, в соответствии с правилами работы с лабораторными животными. Условия содержания животных и манипуляции, проводившиеся с ними, соответствовали требованиям, содержащимся в методических рекомендациях по этической экспертизе биомедицинских исследований [6].

Перед началом эксперимента все животные были тщательно осмотрены, учитывались их вес, возраст, двигательная активность и состояние шерстяного покрова. Крысы были распределены на контрольную («дрожжевая» лихорадка), группу сравнения (парацетамол) и 7 подопытных групп по количеству исследуемых оригинальных производных цианоацетамида, в каждой по 10 особей.

Определение антипиретической активности проводилось на модели «дрожжевой» лихорадки, которую моделировали подкожным введением 20 % суспензии пекарских дрожжей [7]. Ректальную температуру измеряли электронным термометром до введения пирогена и через 18 часов после введения. После индукции лихорадки вводили исследуемые вещества внутривенно в дозе 5 мг/кг. Животные контрольной группы в эквивалентном количестве получали 0,9 % раствор хлорида натрия. В качестве препарата сравнения использовали парацетамол в аналогичной дозе.

Антипиретический эффект оценивали через 2, 4, 6, 8 и 18 часов после введения исследуемых веществ по изменению ректальной температуры тела животных.

Результаты исследования и их обсуждение

Как показали исследования, введение 20 % взвеси пекарских дрожжей привело к стойкой лихорадке у крыс. Через 2 часа ректальная температура подопытных животных контрольной группы составила 38,8 °С. Еще через 2 часа ректальная температура крыс этой группы возросла до 39,0 °С, сохраняя достигнутый уровень в 39,0 °С еще через 2 часа. Спустя 8 часов после индукции лихорадки температура

крыс контрольной группы составила 38,8 °С, а через 18 часов — 39,0 °С.

В группе сравнения зарегистрированы следующие показатели: через 2 часа после введения дрожжей температура составляла 39,0 °С, столько же через 4 часа. Через 6 часов зарегистрирована температура 38,6 °С, через 8 часов — 38,1 °С. Через 18 же часов наблюдалось повышение температуры до 38,9 °С. Таким образом, парацетамол наиболее активен через 6 и 8 часов после применения.

Как видно из приведенных ниже данных (табл. 1), все исследуемые образцы вновь синтезированных 1,4-дигидротиопиридинов проявляли антипиретическую активность.

Таблица 1. Результаты изучения антипиретической активности новых производных 1,4-дигидротиопиридина

№	Группа	Ректальная температура крыс (°С)				
		Время после введения дрожжей (ч)				
		2	4	6	8	18
1	Контрольная	38,8	39,0	39,0	38,8	38,9
2	Парацетамол	39,0	39,0	38,6	38,1	38,9
3	mar-035	38,4	38,2	38,0	37,6	38,6
4	mar-014	38,4	38,2	38,0	37,8	38,5
5	mar-075	38,7	38,9	38,5	38,3	38,9
6	mar-033	38,5	38,3	38,3	38,1	38,7
7	mar-037	38,8	38,8	38,7	38,6	38,8
8	mar-040	38,7	37,9	37,7	37,5	38,9
9	mar-036	38,7	38,5	38,3	38,0	38,8

Наибольшей активностью (рис. 2) через 2 часа после введения дрожжей обладают образцы mar-035, mar-014 (38,4 °С) и mar-033 (38,5 °С). Через 4 часа после индукции лихорадки наилучшие показатели проявляют те же образцы: mar-035, mar-014 (38,2 °С) и mar-033 (38,3 °С). Через 6 часов с момента вызова искусственной лихорадки показатели почти всех производных 1,4-дигидротиопиридинов превосходят таковые у парацетамола. Через 8 часов с начала лихорадки у всех образцов проявляется пик антипиретической активности. Наилучшими показателями обладают mar-040 (37,5 °С), mar-035 (37,6 °С) и mar-014 (37,8 °С).

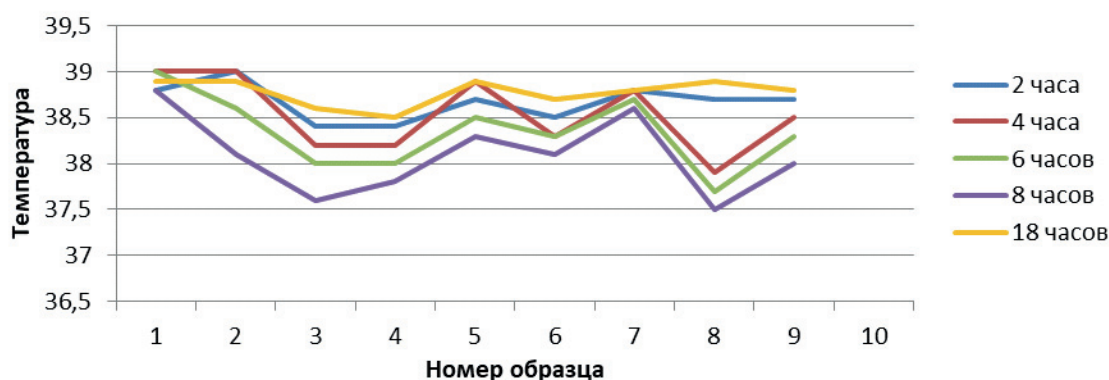


Рис. 2. Динамика воздействия образцов новых производных 1,4-дигидротиопиридина по периоду времени

Заключение

На основе обнаруженной динамики воздействия рассматриваемых образцов новых производных 1,4-дигидропиридина установлено, что наилучший результат в течение почти любого рассмотренного периода времени проявляют в порядке повышения эффективности: mag-033, mag-014, mag-035, mag-040. Активность образца mag-040 оптимальна в течение 4–8 часов после введения дрожжей.

Литература/Reference

1. Мазур И.П., Ставская Д.М. Применение нестероидных противовоспалительных препаратов в парадонтологии. Современная стоматология. 2015; 3: 30–37.
2. Орлова Т.В., Панкрушева Т.А., Покровский М.В., Артюшкова Е.Б., Гладченко М.П. Сравнительное изучение жаропонижающего действия нестероидных противовоспалительных средств при внутрижелудочном и ректальном введении. Кубанский научный медицинский вестник. 2012; 2 (131); 134–137.
3. Низов А.А., Асфандиярова Н.С., Колдынская Э.И. Лихорадка неясного генеза: учебно-методическое пособие для студентов лечебного факультета. Рязань: РИО РязГМУ. 2015: 137.
4. Доценко В.В., Фролов К.А., Чигорина Е.А., Хрусталева А.Н., Бибик Е.Ю., Кривоколыско С.Г. Новые возможности реакции Манниха в синтезе S,Se,N-содержащих гетероциклов. Известия Академии наук. Серия химическая. 2019; 4: 691–707.
5. Доценко В.В. Метиленактивные тиоамиды в синтезе S,N-содержащих гетероциклов: дис. ... д-ра хим. наук: 02.00.03 «Органическая химия» / Доценко Виктор Викторович; [Место защиты: Юж. федер. ун-т]. Краснодар. 2015: 574.
6. Каркищенко Н.Н., Грачев С.В. Альтернативы биомедицины. Руководство по лабораторным животным и альтернативным моделям в биомедицинских технологиях. Москва: Профиль. 2010: 173.
7. Хабриев Р.У. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических средств. Москва: Медицина. 2005: 832.

Бибик Елена Юрьевна (контактное лицо) — д.м.н., профессор, заведующий кафедрой фундаментальной и клинической фармакологии ГУ Луганской Народной Республики «Луганский государственный медицинский университет имени Святителя Луки»; 91045, Луганск, кв. 50-летия Оборона Луганска, 1г; Тел. +380997113371; e-mail: helen_bibik@mail.ru.

Поступила 03.10.2022.