

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ОЦЕНКА ТОКСИКОМЕТРИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ И АНАЛЬГЕТИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ АГОНИСТОВ КАППА-ОПИОИДНЫХ РЕЦЕПТОРОВ

С.В. Чепур, С.Е. Галан,
М.С. Вахвияйнен,
Р.Н. Хромов, А.Н. Семёнов

Федеральное Государственное
Бюджетное Учреждение
Государственный Научно-
Исследовательский
Испытательный Институт военной
медицины Министерства обороны
Российской Федерации, 195043,
г. Санкт-Петербург, Российская
Федерация

В работе представлены данные о биологической активности агонистов каппа-опиоидных рецепторов среди производных трёх групп соединений: 1,2-циклогексиламина, 1,2,3,4-пиперидина, 1,2,4-пиперазина. На примере производных 1,2-циклогексиламинов и 1,2,4-пиперазинов прослежено снижение анальгетической активности и токсичности соединений при сокращении длины углеродной цепочки в фенилалкильном заместителе при атоме азота. Замена атомов хлора в 3,4-положениях фенильного кольца на атомы фтора, которые являются более электроотрицательными и приводит к усилению анальгетического эффекта и снижению токсичности соединений.

Ключевые слова: агонисты каппа-опиоидных рецепторов, функциональные заместители, анальгетический и седативный эффект, токсичность, безопасность.

Цит: С.В. Чепур, С.Е. Галан, М.С. Вахвияйнен, Р.Н. Хромов, А.Н. Семёнов. Экспериментальная оценка токсикомерических показателей и анальгетической активности агонистов каппа-опиоидных рецепторов. Токсикологический вестник. 2020; 4:27-33

Введение. Разработка новых обезболивающих препаратов, сочетающих в себе высокую эффективность опиоидных анальгетиков с более благоприятным профилем респираторной и наркологической безопасности, является важным направлением развития современной медицины и фармакологии [1-3].

К числу таких препаратов можно отнести селективные каппа-опиоидные агонисты (КОА). К КОА относят соединения различных классов: пептиды (динорфины), морфинаны (буторфанол, налфурафин), бензоморфинаны (кетозиклозацин, пентазоцин), изохинолиноны, бензодиазепины (тифлуадом), арилацетамиды (энадолин, U50,488, U69,593, BRL-52537 и GR-89,696), бензимидазолы (РУ-1205) и др. Для данной группы соединений установлено отсутствие негативного влияния на функцию внешнего дыхания и моторику желудочно-кишечного тракта [4, 5]. Эффекты различных представителей КОА напрямую связаны со сродством к рецеп-

тору и с особенностями их фармакокинетики (распределение в организме, инициируемые сигнальные и клеточные события, белковые рецепторные системы).

К настоящему времени получены соединения, которые по избирательности к каппа-рецептору в сотни раз превосходят «классические» агонисты опиоидных рецепторов, такие как кетозиклозацин, пентазоцин и его аналоги, и могут быть использованы в качестве эффективных обезболивающих средств.

Ранее проведена наработка [6] некоторых производных КОА и сформирован методический подход к оценке их анальгетической активности [7]. Несмотря на выявление соединений с высокой селективностью к каппа-опиоидному рецептору и отсутствие негативного влияния на дыхательный центр, ни одно из них пока не нашло применения в клинической практике в качестве обезболивающего средства.

В этой связи, актуальным является исследо-

Чепур Сергей Викторович (Chepur Sergei Viktorovich), доктор медицинских наук, профессор, начальник ФГБУ ГНИИИ ВМ МО РФ, gniiivm_15@mail.ru;
Галан Сергей Евгеньевич (Galan Sergei Evgenievich), кандидат химических наук, научный сотрудник ФГБУ ГНИИИ ВМ МО РФ, gniiivm_15@mail.ru;
Вахвияйнен Мария Сергеевна (Vakhviayanen Maria Sergeevna), младший научный сотрудник ФГБУ ГНИИИ ВМ МО РФ, gniiivm_15@mail.ru;
Хромов Роман Николаевич (Kromov Roman Nikolaevich), младший научный сотрудник ФГБУ ГНИИИ ВМ МО РФ, gniiivm_15@mail.ru;
Семенов Александр Николаевич (Semenov Alexander Nikolaevich), младший научный сотрудник ФГБУ ГНИИИ ВМ МО РФ, г. Санкт-Петербург, gniiivm_15@mail.ru.

вание показателей биологической активности КОА, относящихся к различным химическим классам, с целью выявления возможных зависимостей в изменении их анальгетических и токсических свойств.

Материалы и методы исследования.

Синтез и аналитический контроль. Синтез КОА проводили по разработанной ранее методике [6], структуры синтезированных образцов и их частоту подтверждали методами физико-химического анализа. Использовали в качестве оборудования для метода высокоэффективной жидкостной хроматографии с масс-спектрометрией (ВЭЖХ-МС) «ThermoScientific» США, метода газовой хроматографии с масс-спектрометрией (ГХ-МС) «AgilentTechnologies», США, метода ядерно-магнитного резонанса (ЯМР) BrukerSystemAVND600-10111437, США. Структура синтезированных образцов КОА представлена на рисунке 1.

Оценка биологической активности. Биологическую активность синтезированных образцов исследовали в опытах на белых беспородных крысах-самцах массой 200-250 г, полученных из филиала «Андреевка» ФГБУН «НЦБМТ» ФМБА России и прошедших 14дневный карантин. Содержание и обращение с животными в эксперименте соответствовали российским и международным нормам. Животных содержали по 6 особей в клетках 1500U EurostandardType IV S (Tecniplast, Италия) при температуре воздуха 20-22 °С, относительной влажности 40-60 %, световом режиме 12:12 на корме ПК120 (ООО «Лабораторкорм», Россия) со свободным доступом к воде и пище.

Образцы синтезированных КОА вводили в водных растворах внутривенно из расчёта 1 мл на 1 кг массы тела животных в диапазоне доз от 0,001 до 100,0 мг/кг. Экспериментальные группы формировали из восьми животных, случайным образом выбирая по одной особи из разных клеток. Контрольным животным вводили растворитель – дистиллированную воду.

Расчёт показателей безопасности. Для каждого образца определяли средние летальные дозы (ЛД₅₀), при введении которых происходила гибель половины животных в группе в течение 14 сут. Расчет средних летальных доз проводили пробит-анализом по методу Финни, реализованном в программном пакете Statistica 2005 [10].

В качестве целевого эффекта образцов рассматривали анальгезию, в качестве токсического – седацию. Для этого через 10, 30, 60 минут, 2 и 24 часа после введения оценивали влияние введённых образцов на общее состояние и отмечали особенности поведения животных. Особое внимание уделяли следующим проявлениям

картины интоксикации: нарушению координации движений, стереотипному поведению (обнюхивание, жевание, качание головой, чесание тела), ритмичности дыхательных движений, показателю эмоциональной реактивности (эпизоды вздрагивания при хлопке), уровню спонтанного двигательного возбуждения (седацию и ажитацию), уровню агрессии и эмоциональной реактивности (испуг) при прикосновении к животному рукой, изменению абдоминального мышечного тонуса животных при сдавлении стенки живота с боков [8].

Анальгетическую активность КОА оценивали в тесте «Горячая пластина» [9]. В процессе исследования каждое животное помещали на пластину, нагретую до 55°С, регистрировали латентное время появления болевой реакции облизывание задних лап или подпрыгивание. В случае отсутствия болевой реакции у животного в течение 30 с тестирование останавливали и фиксировали полную анальгезию.

Седативное воздействие образцов на животных опытных групп определяли визуально, проводя сравнение с контрольными животными, фиксируя степень выраженности седации в баллах (0-отсутствие седации; 1- слабая седация, животные чуть заторможены, медленнее передвигаются по тестовой камере; 2 – средняя степень седации, животные почти не передвигаются, 3 – сильная седация, распластывание животных в камере).

Расчет средних доз осуществляли пробит-анализом по методу Финни, реализованном в программном пакете Statistica 2005 [10]. Значимость отличий полученных средних летальных и эффективных доз разных образцов устанавливали путём сравнения соответствующих 95% доверительных интервалов, вычисленных на основании их стандартных ошибок. Если их соотношение превышало 1, отличия считали значимыми [11].

На основании полученных средних летальных (ЛД), эффективных (ЕД) и токсических (ТД) доз рассчитывали терапевтический индекс (ТИ=ЛД₅₀/ЕД₅₀) и показатель переносимости (ПП=ТД₅₀/ЕД₅₀) синтезированных КОА.

Результаты и обсуждение. В работе исследовали три класса соединений, относящихся к КОА: производные 1,2-циклогексилламина (образец 1, образец 2, образец 3), производные 1,2,3,4-пиперидина (образец 4, образец 5), производные 1,2,4-пиперазина (образец 6, образец 7, образец 8, образец 9, образец 10). Исследуемые образцы представляли собой рацемические смеси соединений в виде fumarоокислых солей.

В качестве препарата сравнения применяли фармакопейный препарат пентазоцин, обладающий к, μ-опиоидной активностью и агонистическим действием в отношении интра-

Таблица

Значения средних доз и показателей безопасности синтезированных агонистов каппа-опиоидных рецепторов

Название образца	Доза, мг/кг			Терапевтический индекс	Показатель переносимости
	Средняя эффективная	Средняя токсическая	Средняя летальная		
Пентазоцин	5,7±1,6	7,4±3,8	29,4±8,19	5,2	1,3
Образец 1	11,6±6,8	10,3±8,5	35,9±4,6	3,1	0,8
Образец 2	2,7±0,8*	0,29±0,11*	54,8±12,2*	20,3	0,1
Образец 3	12,6±4,5	15,6±4,6*	76,4±12,8*	6,0	1,2
Образец 4	-	0,301±0,112*	10,0±3,3*	-	-
Образец 5	20,4±8,5	9,4±1,4	28,4±5,3	1,4	0,4
Образец 6	0,43±0,21*	0,0052±0,0021*	29,8±11,3	69,3	0,01
Образец 7	0,1±0,08*	0,07±0,02*	10,7±1,7*	107,0	0,7
Образец 8	9,1±5,7	0,5±0,2*	>30,0	3,2	0,05
Образец 9	13,0±6,4	14,4±11,9	>80,0*	6,15	1,1
Образец 10	0,3±0,25*	0,06±0,05*	49,7±7,5	165,6	0,2

Примечания:

1. * - различия достоверны от группы препарата сравнения (пентазоцин) при $p < 0,05$;
2. прочерк - эффект обезболивания не установлен, индексы не рассчитаны

целлюлярных S-рецепторов. Расчётные средние эффективные и токсические дозы исследованных образцов и индексы, характеризующие безопасность их применения, представлены в таблице.

При оценке показаний биологической активности наработанных образцов проводили сравнение с пентазоцином, обладающим каппа-опиоидной активностью. В отношении этого препарата были уточнены средние дозы, при введении которых у крыс отмечали обезболивание, седацию и летальность. Терапевтический индекс и показатель переносимости составили 5,2 и 1,3, соответственно.

С увеличением дозы пентазоцина более 5 мг/кг у животных в течение 1-2 часов фиксировали нарушение дыхания, которое характеризовалось чередующимися эпизодами апноэ и учащением дыхания. Наряду с угнетением дыхательной функции отмечали замедление двигательной активности, при увеличении дозы соединения до 10 мг/кг атаксия сменялась глубоким подавлением локомоторной функции.

У отдельных особей регистрировали поднятие хвоста, сходное с реакцией «Штраубе». При увеличении дозировки пентазоцина до 20 мг/кг и более у животных развивался судорожный синдром с преобладанием тонического компонента. В этих группах отмечали удлинение периодов апноэ до 1-3 мин и урежение частоты вдохов до 4-6. Вероятно, на фоне дыхательной недостаточности стремительно развивалась гибель.

При введении образца 1 в дозе 10 мг/кг седацию через 10-30 мин отмечали у 30 % животных, восстановление состояния животных регистрировали через 1 час после инъекции. Введение соединения в дозе 20 мг/кг провоцировало развитие седации и атаксии через 10-60 мин у 50 % животных, картина интоксикации была сопряжена с наблюдаемыми признаками нарушения координации движений и дыхания. При введении КОА в дозе 30 мг/кг в течение 10 мин у животных отмечали судороги в распластанном положении, грубые нарушения дыхательного ритма и характерное поднятие хвоста – «реакцию Штраубе». У крыс выявляли выраженную седа-

цию, сужение зрачка, отсутствие стартл-ответа и исследовательской активности, потерю роговичного рефлекса и способности к восстановлению ортостатического положения при перевороте. Через 30 мин после введения образца 1 животные восстанавливали способность к самостоятельному передвижению и ортостатическому положению, состояние животных полностью нормализовалось по прошествии 1 суток, гибель составила 75%. При введении образца 1 в дозе 40 мг/кг и более развитие судорог и гибели на фоне асфиксии носило стремительный характер у 100% животных в группе. Введение крысам образца 1 вызывало дозозависимая картина интоксикации, характерная для препарата сравнения. Анальгетический эффект отмечен при введении образца 1 в дозе $11,6 \pm 6,8$ мг/кг при исследовании в тесте «горячая пластина».

Образец 2 и образец 3 проявляли схожие биологические эффекты. При сравнении эффективных доз (ЕД) образцов с пентазоцином отмечены более высокие показатели для образца 3 ($12,6 \pm 4,5$ мг/кг). ED_{50} образца 2 была в два раза ниже, чем у препарата сравнения.

Образец 4 в дозе 20 мг/кг и более также вызывал стремительное развитие судорог и гибель животных. При применении соединения в дозе 10 мг/кг гибели не отмечали, однако в течение 10 мин у животных развивались судороги в

распластанном положении и нарушения дыхательного ритма. У крыс регистрировали выраженную седацию, отсутствие стартл-ответа, потерю способности принимать ортостатическое положение и отсутствие роговичного рефлекса. Через 30-50 мин после введения животные восстанавливали способность возвращаться в ортостатическое положение и начинали самостоятельно передвигаться. Введение образца 4 в дозе 0,5 мг/кг через 10 мин вызывало слабый седативный эффект, который проходил через 30 мин. С уменьшением дозы до 0,1 мг/кг состояние животных после его введения визуально не изменялось. Образец 4 не проявлял анальгетического эффекта при исследовании в тесте «горячая пластина».

Образец 5 в дозе 30 мг/кг и более вызывал стремительное развитие непродолжительных (в течение 1-2 мин) судорог и гибель животных. После введения образца 5 в дозе 10 мг/кг при обследовании через 10, 30 и 60 мин у животных выявляли седацию, нарушение дыхания и координации движений, снижение абдоминального мышечного тонуса. Сходные значения латентного периода развития и длительности эффектов картины интоксикации образца 5 отмечали при введении в дозах 0,5 и 1 мг/кг, но продолжительность седативного эффекта составляла менее 30 мин. По этим показателям образец был

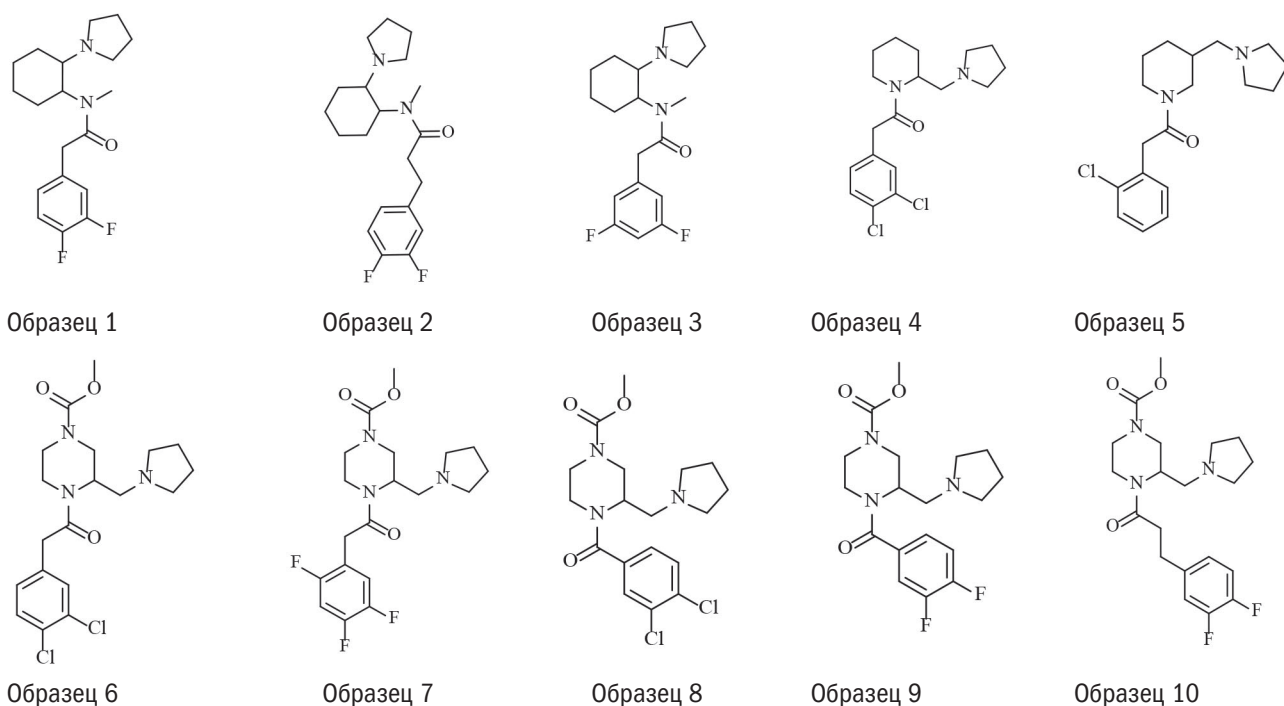


Рис. 1. Структура синтезированных образцов агонистов каппа-опиоидных рецепторов

сопоставим с пентазоцином. В диапазоне доз 0,01-0,1 мг/кг образец 5 практически не вызывал побочных эффектов.

Для большинства остальных образцов (6-10), в отличие от пентазоцина, обезболивающее действие проявлялось при введении в дозах, превышающих токсические.

Введение образца 6 в дозах 0,0001-0,001 мг/кг не провоцировало у животных развитие токсических эффектов, локомоторная функция соответствовала статусу контрольных животных. Образец 6 в дозах 0,1 мг/кг спровоцировал у крыс потерю роговичного рефлекса, нарушение функции внешнего дыхания, снижение исследовательской активности и отклонения стартл-ответа, признаки интоксикации регрессировали через 60 мин наблюдения, а степень седации и выраженность отклонений физиологических функций были ниже, чем при введении в более высоких дозах. Нарушение дыхания и координации движений, снижение исследовательской активности, стартл-ответа, абдоминального мышечного тонуса, потерю роговичного рефлекса наблюдали у животных через 10-60 мин после введения образца 6 в диапазоне доз от 0,2 до 5 мг/кг. Образец 6 проявлял анальгетический эффект в тесте «горячая пластина» при внутривенном введении в дозе 0,5 мг/кг. Соединение в дозе 30 мг/кг способствовало развитию мгновенной 100 %-ной летальности в экспериментальной группе.

Образец 7 при введении в дозах 10 и 20 мг/кг в течение 10 мин провоцировал гибель всех животных на пике клонико-тонических судорог, сопровождавшихся нарушениями дыхания. Введение образца в диапазоне доз 0,01-5 мг/кг вызывало дозозависимые токсические эффекты. Нарушения дыхания и координации движений, снижение исследовательской активности, стартл-ответа, абдоминального мышечного тонуса и потерю роговичного рефлекса наблюдали у животных через 10-60 мин после введения образца в дозах от 0,25 до 5 мг/кг. Введение образца в дозе 0,1 мг/кг не вызывало у крыс потерю роговичного рефлекса, показатели исследовательской активности и стартл-ответ соответствовали контрольным значениям через 60 мин наблюдения, степень седации и уровни отклонений функционального состояния животных были ниже, чем при введении КОА в более высоких дозах. Отклонений характеристик состояния животных от контроля при введении образца 7 в диапазоне доз 0,001-0,01 мг/кг не выявляли.

Седацию и снижение абдоминального мышечного тонуса отмечали через 10 мин после введения образца 8 в дозе 0,1 мг/кг. При снижении дозы токсических эффектов не отмечали. Ток-

сические эффекты, развивающиеся при введении образца 8, были сходны с картиной интоксикации образца 7 и сохранялись более 60 мин. В дозе 30 мг/кг соединение не вызывало гибели экспериментальных животных.

Внутривенное введение образца 9 в дозе 80 мг/кг не приводило к гибели животных. Токсические эффекты (снижение исследовательской активности и стартл-ответа, седация), которые прослеживали на протяжении более 1 ч, фиксировали у животных при введении в дозах 1 мг/кг и выше.

Образец 10 в дозах 0,2-25 мг/кг через 10 мин провоцировал у животных развитие атаксии, седации, снижение тонуса мышц и исследовательской активности, нарушение дыхания. В дозе 1 мг/кг продолжительность токсических эффектов превышала 1 ч. Введение соединения в дозах 50 и 100 мг/кг вызывало судороги и гибель всех животных в течение первых 2-5 мин.

Анализ полученных данных позволил заключить, что производные 1,2-циклогексиламинов проявляют анальгетические свойства в дозах, близких к седативным, что также отмечено для фармакологического препарата – пентазоцина. Увеличение длины углеродной цепочки в фенилалкильном заместителе при атоме аминного азота приводит к снижению как анальгетических, так и седативных доз, при этом повышается безопасность соединений. Однако однонаправленное изменение эффективных и токсических доз образцов ставит под сомнение возможность создания обезболивающих препаратов, лишенных седативной активности, из числа соединений данной группы.

Среди производных 1,2,3,4-пиперидинов образец 4 не проявлял анальгетических свойств. При этом изменение положения метилпирольного заместителя со 2-го на 3-е в пиридиновом ядре (образец 5) обеспечивало приобретение анальгетических свойств, однако эффективная доза соединения соизмерима слетальной. Указанное изменение фармакологической активности в ряду производных 1,2,3,4-пиперидинов позволяет предполагать, что анальгетическая и седативная активность соединений связана с различным положением объемного заместителя пиридинового ядра, что может служить основанием для поиска препаратов с направленным спектром активности среди соединений этой группы.

Среди производных 1,2,4-пиперазина образцы 6, 7 и 10 проявляли выраженный седативный эффект, что существенно отличает проявления их фармакологической активности от препарата сравнения. Следует отметить, что образец 10 имеет максимальный терапевтический индекс среди всех рассмотренных соединений, кото-

рый составил 165,6. На примере соединений этой группы прослежена закономерность, ранее выявленная для 1,2-циклогексиламинов. В частности, сокращение длины углеродной цепочки в заместителе при атоме азота с фенилпропионового до фенилуксусного заместителя приводит к повышению средних эффективных и токсических доз соединений (образец 8 и образец 9). Кроме этого, можно отметить, что замена двух атомов хлора в 3,4-положениях фенильного кольца на атомы фтора, который является более электроотрицательным, приводит к усилению анальгетического эффекта и увеличению среднесмертельной дозы. Включение в фенилуксусный фрагмент молекулы третьего атома фтора снижает анальгетическую дозу и повышает порог проявления эффекта седации.

Анализируя полученные данные можно заключить, что среди агонистов КОР выявлены вещества, обладающие как высокой анальгетической активностью, так и седативным эффектом. Такая тенденция наблюдается для широкого круга исследуемых соединений обзор которых приводится в работах [1, 2, 3], где указывается, что у исследуемого класса веществ, несмотря на отсутствие способности угнетать дыхание и вызывать лекарственную зависимость, в большинстве случаев сохраняются побочные реакции, вызывающие дисфорию и седацию.

Таким образом, синтетические КОА могут представлять собой перспективный класс физиологически активных веществ для отбора лекарственных средств с направленной активностью, применение которых с соответствующей

дыхательной поддержкой может обеспечивать проведение обезболивания, позволяя достичь как анальгезии, так и седации. Изменяя структуру молекул этих соединений путём замены функциональных заместителей, можно выявить вещества обладающие комплексом показателей биологической активности среди которых имеются соединения с терапевтическим индексом более, чем на порядок превышающий таковой для пентазоцина.

Полученные данные позволяют предположить, что среди изученных соединений класса агонистов КОР могут быть найдены более эффективные и безопасные вещества по сравнению с изученными.

В ходе проведенных исследований по изучению анальгетической активности и токсических свойств трёх групп агонистов каппа-опиоидных рецепторов: 1,2-циклогексиламина, 1,2,3,4-пиперидина, 1,2,4-пиперазина установлено:

1. В ряду производных 1,2-циклогексиламинов и 1,2,4-пиперазинов прослежено снижение анальгетической активности и токсичности соединений при сокращении длины углеродной цепочки в фенилалкильном заместителе при атоме азота.

2. В ряду производных 1,2,4-пиперазинов замена атомов хлора в 3,4-положениях фенильного кольца на атомы фтора, который является более электроотрицательным заместителем, приводит к усилению анальгетического эффекта и снижению токсичности соединений в сравнении с пентазоцином.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Литвинов Р.А. Фармакотоксикологические свойства нового каппа-опиоидного агониста – производного бензимидазола: Дисс. канд. мед. наук, Волгоград; 2016, 26 с.
2. Ращенко А.И. Фармакологические свойства нового обезболивающего средства производного бензимидазола: Дисс. канд. фарм. наук, Волгоград; 2014.
3. Соснов А.В., Садовников С.В., Семченко Ф.М. и др. Сильнодействующие ненаркотические анальгетики как направление развития фармацевтики. Разработка и регистрация лекарственных средств. 2016;1 (14): 196-206.
4. Walsh S.L., Strain E.C., Abreu M.E., Bigelow G.E. Enadoline, aselectivekappa-opioidagonist: comparison with butorphanol and hydromorphone in humans. *Psychopharmacol. (Berl.)*. 2001. 157 (2): 151162.
5. Ranganathan M., Schnakenberg A., Skosnik P.D. et al. Dose-related behavioral, subjective, endocrine and psychophysiological effects of the k opioid agonist Salvinorin A in humans. *Biol. Psychiatry*. 2012. 72 (10): 871–879.
6. Kasatkin I.K., Nazarov G.V., Galan S.E. et al. Drug synthesis methods and manufacturing technology: new method for the synthesis of methyl-4-[(3,4-dichlorophenyl)acetyl]-3-[(1-pyrrolydinil) methyl]-1-[piperazinecarboxylate]. *Pharm. Chem. J.* 2009. 43 (2): 115117.
7. Быков В.Н., Анохин А.Г., Чепур С.В. и др. Исследование психолептических эффектов. *Токсикологический вестник*. 2011; 3 (108): 1316.
8. Roux S., Sable E., Porsolt R.D. Primary observation (Irwin) test in rodents for assessing acute toxicity of a test agents and its effects on behavior and physiological function. *Curr. Protoc. Pharmacol.* 2004. 27 (1): 10.10.1.–10.10.23.
9. Mulla W.A., More S.D., Jamge S.B. et al. Evaluation of anti-inflammatory and analgesic activities of ethanolic extract of roots *Adhatodavasica* Linn. *Int. J. Pharm. Tech. Res.* 2010. 2 (2): 13641368.
10. Finney D.J. *Probit analysis*, 3d ed. New York: Cambridge University Press; 1971.
11. Lei C., Sun X. Comparing lethal dose ratios probit regression with arbitrary slopes // *BMC Pharmacology and Toxicology* / 2018/ 19:61. 10 p. <https://doi.org/10.1186/s40360-018-0250-1>.

REFERENCES:

1. Litvinov R.A. Pharmacotoxicological properties of a new kappa-opioid agonist - benzimidazole derivative: Diss. cand. med. sciences, Volgograd; 2016, 26 p. (in Russian).
2. Raschenko A.I. Pharmacological properties of a new analgesic benzimidazole derivative: Diss. cand. pharm. sciences, Volgograd; 2014 (in Russian).
3. Sosnov A.V., Sadovnikov S.V., Semchenko F.M. et al. Strong non-narcotic analgesics as a direction of pharmaceutical development. *Development and registration of medicines*. 2016;1 (14): Pp. 196-206 (in Russian).
4. Walsh S.L., Strain E.C., Abreu M.E., Bigelow G.E. Enadoline, aselectivekappa-opioidagonist: comparison with butorphanol and hydromorphone in humans. *Psychopharmacol. (Berl.)*. 2001. 157 (2): Pp. 151162.
5. Ranganathan M., Schnakenberg A., Skosnik P.D. et al. Dose-related behavioral, subjective, endocrine and psychophysiological effects of the k opioid agonist Salvinorin A in humans. *Biol. Psychiatry*. 2012. 72 (10): Pp. 871–879.
6. Kasatkin I.K., Nazarov G.V., Galan S.E. et al. Drug synthesis methods and manufacturing technology: new method for the synthesis of methyl-4-[(3,4-dichlorophenyl)acetyl]-3-[(1-pyrrolydinil) methyl]-1-[piperazinecarboxylate]. *Pharm. Chem. J.* 2009. 43 (2): Pp. 115117.
7. Bykov V.N., Anokhin A.G., Chepur S.V. et al. Research of psycholeptic effects. *Toxicological Review*. 2011; 3 (108): Pp. 1316 (in Russian).
8. Roux S., Sable E., Porsolt R.D. Primary observation (Irwin) test in rodents for assessing acute toxicity of a test agents and its effects on behavior and physiological function. *Curr. Protoc. Pharmacol.* 2004. 27 (1): 10.10.1.–10.10.23.
9. Mulla W.A., More S.D., Jamge S.B. et al. Evaluation of anti-inflammatory and analgesic activities of ethanolic extract of roots *Adhatodavasica* Linn. *Int. J. Pharm. Tech. Res.* 2010. 2 (2): Pp. 13641368.
10. Finney D.J. *Probit analysis*, 3d ed. New York: Cambridge University Press; 1971.
11. Lei C., Sun X. Comparing lethal dose ratios probit regression with arbitrary slopes // *BMC Pharmacology and Toxicology* / 2018/ 19:61. 10 p. <https://doi.org/10.1186/s40360-018-0250-1>.

S.V. Chepur, S.E. Galan, M.S. Vakhviayanen, R.N. Khromov, A.N. Semenov

EXPERIMENTAL EVALUATION OF TOXICOMETRIC INDICATORS AND ANALGESIC ACTIVITY OF KAPPA-OPIOID RECEPTOR AGONISTS

State Scientific Research Testing Institute of Military Medicine, Ministry of Defence of the Russian Federation, 195043, Saint Petersburg, Russian Federation

Data on the biological activity of kappa-opioid receptor agonists - derivatives of three groups of compounds: 1,2-cyclohexylamine, 1,2,3,4-piperidine, 1,2,4-piperazine are presented. On the examples of 1,2-cyclohexylamine and 1,2,4-piperazine derivatives, it has been shown that a decrease in the length of the carbon chain in the phenylalkyl substituent at the nitrogen atom is accompanied by a decrease in the analgesic activity and toxicity of compounds. The replacement of chlorine atoms in the 3 and 4 positions of the phenyl ring with fluorine atoms, which are more electronegative, leads to an increase in the analgesic effect and a decrease in the toxicity of the compounds.

Keywords: *kappa-opioid receptor agonists, functional substituents, analgesic and sedative effect, toxicity, safety.*

Quote: S.V. Chepur, S.E. Galan, M.S. Vakhviayanen, R.N. Khromov, A.N. Semenov.

Experimental evaluation of toxicometric indicators and analgesic activity of kappa-opioid receptor agonists. Toxicological Review. 2020; 4:27-33.

Переработанный материал поступил в редакцию 02.07.2020 г.

