

УДК 615.065 : 615.212.3

ОЦЕНКА БЕЗОПАСНОСТИ ПРОИЗВОДНОГО АРИЛАЦЕТАМИДА GR 89,696, ОБЛАДАЮЩЕГО АНАЛЬГЕТИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТЬЮ

А.Ф. Быкова, С.Е. Галан,
В.Ю. Малягин, С.Н. Субботина

ФГБУ «Государственный научно-исследовательский испытательный институт военной медицины»
Министерства Обороны Российской Федерации (ФГБУ «ГНИИИ ВМ» МО РФ),
195043, г. Санкт-Петербург, Российская Федерация

Проведено изучение анальгетической активности и побочных эффектов субстанции производного арилацетамида GR 89,696. Показано, что возникновение анальгетического эффекта сопровождается изменением соотношения между болевыми и альтернативными паттернами поведения, при этом снижение выраженности нормального поведения отмечается только после введения образца в максимальной анальгетической дозе 2000 мкг/кг. В качестве побочных эффектов при внутримышечном введении образца в диапазоне доз 1-100 мкг/кг показано последовательное развитие замирания, адинамии, ослабление рефлекса переворачивания, значительное увеличение диуреза. Негативного влияния образца на дыхательную и сердечно-сосудистую функции животных не выявлено. Терапевтический индекс (более 2900) и фактор безопасности (менее 0,02), рассчитанные на основе полученных данных, позволяют рассматривать GR 89,696 в качестве потенциального обезболивающего средства, однако для установления возможности его практического использования необходимо более детальное изучение побочных эффектов соединения.

Ключевые слова: GR 89,696, агонисты κ-опиоидных рецепторов, побочные эффекты, анальгетическая активность.

Введение. На сегодняшний день наиболее эффективными препаратами, применяемыми для купирования острого болевого синдрома, являются опиоидные анальгетики [1,2,3]. Однако их применение сопряжено с возникновением ряда нежелательных эффектов, в первую очередь респираторной депрессии, а также наркотической зависимости и толерантности к обезболивающему действию, характерных для мю- и дельта-опиоидных агонистов [4,5,6,7,8].

Перспективным направлением поиска веществ с высокой анальгетической активностью, лишенных побочных эффектов, присущих опиатам, является разработка новых анальгетиков на основе агонистов каппа-опиоидных рецепторов [9, 10, 11]. В отличие от мю-опиоидов, они не вызывают нарушений дыхания, а также явлений физической и психической зависимости, что обусловлено различной локализацией подтипов опиоидных рецепторов в мозге [9, 12], и может в значительной мере повысить эффективность и безопасность обезболивающей терапии.

В настоящее время синтезировано большое количество селективных агонистов κ-опиоидных рецепторов, в частности кетоциклазоцин, U-50,488, U-69593, спирадолин и др. [13,14,15,16,17,18,19]. Показано, что данные соединения существенно повышают порог болевой чувствительности и, в отличие от других опиатов, не влияют на респираторную функцию [14, 9]. Наиболее селективными агонистами каппа-опиоидных рецепторов, к числу которых относится GR 89,696 (далее GR), являются производные арилацетамидов [16, 20], что позволяет рассматривать их в качестве перспективного класса соединений для разработки на их основе новых обезболивающих препаратов. Проблемы при применении каппа-агонистов могут быть связаны с развитием дисфории, седации и галлюцинаций [21,22,23,24].

Учитывая вышеуказанное, *цель исследования* состояла в изучении анальгетической активности и безопасности субстанции производного арилацетамида GR с установленной каппа-рецепторной агонистической активностью.

Быкова Анна Федоровна (Bykova Anna Fedorovna), кандидат биологических наук, старший научный сотрудник ФГБУ «ГНИИИ ВМ» МО РФ, anna-kiryaakova@rambler.ru

Галан Сергей Евгеньевич (Galan Sergej Evgen'evich), кандидат химических наук, старший научный сотрудник ФГБУ «ГНИИИ ВМ» МО РФ, sergey-x-70@mail.ru

Малягин Вадим Юрьевич (Maljagin Vadim Jur'evich), научный сотрудник ФГБУ «ГНИИИ ВМ» МО РФ

Субботина Светлана Николаевна (Subbotina Svetlana Nikolaevna), кандидат биологических наук, старший научный сотрудник ФГБУ «ГНИИИ ВМ» МО РФ, ssubbotina@inbox.ru

Материалы и методы исследования. Эксперименты выполнены на 120 беспородных белых крысах-самцах массой 180-220 г, полученных из питомника РАН «Рапполово». Животных содержали в условиях вивария на стандартном рационе. До начала экспериментов они находились в карантине от 14 до 30 сут [25]. Все манипуляции проводили в соответствии с правилами и принципами гуманного обращения с животными.

Экспериментальные исследования проводили с использованием водного раствора GR. Структурная формула соединения представлена на рисунке 1.

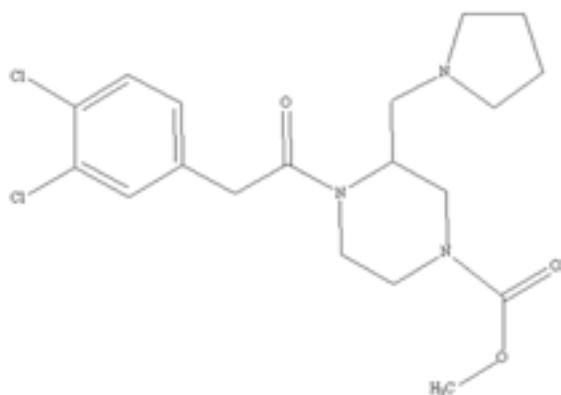


Рис. 1. Структурная формула GR 89,696

Растворы соединения вводили крысам однократно внутримышечно (в/м) из расчета 0,1 мл на 100 г массы тела в диапазонах доз 2-2000 мкг/кг. Животным контрольных групп в/м вводили растворитель (вода для инъекций) в аналогичном объеме.

Исследование обезболивающих свойств соединения GR проводили, применяя тест горячей пластины (hot plate) [25]. В ходе тестирования регистрировали латентный период болевой реакции в виде облизывания задних лап, а также элементы поведения животных (болевые, нормальное поведение, обездвигивание). Критерием анальгетического эффекта считали статистически значимое увеличение латентного периода реакции после введения исследуемого вещества, критерием полной анальгезии – увеличение ЛП более 120 с.

В качестве основных побочных эффектов применения GR рассматривали развитие у лабораторных животных седативного эффекта и нарушений координации движений. Развитие седативного действия регистрировали на основании изменения параметров теста открытое поле [25,26], полученных при автоматизированной регистрации поведения с помощью программы Noldus Ethovision XT 11 (Установка «Открытое поле», круглое (НПК Открытая Наука, Россия)).

В качестве основного параметра, по изменению которого оценивали влияние GR на двигательную активность животных, рассматривали пройденную дистанцию.

Оценку координации движений крыс проводили с помощью теста Rota-Rod [27]. При выполнении тестирования регистрировали время пробежки и количество попыток, совершенных животными. Критерием прохождения теста служило время пробежки не менее 80 с вне зависимости от количества попыток (но не более 3-х). Определяли также долю животных в группе, у которых при введении им соединения в применяемой дозе развивалось нарушение координации движений. На основании полученных данных рассчитывали среднюю токсическую дозу GR по эффекту атаксии.

Статистическую обработку результатов исследования проводили с использованием методов параметрической и непараметрической статистики. Различия по сравнению с контролем считали статистически значимыми при $p < 0,05$ [28, 29]. Средние эффективные (ED_{50}), токсические (TD_{50}) и другие расчётные дозы определяли методом пробит-анализа по Финни с вычислением стандартной ошибки среднего (SEM).

Результаты и обсуждение.

Исследование анальгетической активности

Результаты исследования анальгетической активности GR в тесте горячей пластины (hot plate) представлены в таблице 1. Тестирование животных осуществляли через 15 мин после введения образца, принимая во внимание тот факт, что анальгетический эффект достигает своего максимального значения в период 15-30 мин.

Пороговый анальгетический эффект наблюдался при введении образца GR в дозе 16 мкг/кг, при этом латентный период болевой реакции возрастал в 2 раза. При увеличении дозы отмечали дозозависимое повышение ЛП вплоть до 120 с. Средняя эффективная доза по эффекту полной анальгезии в тесте горячей пластины составила 168 ± 82 мкг/кг.

Наряду с определением латентного периода болевой реакции у животных регистрировали различные элементы поведения, в частности, болевые элементы, нормальное поведение и обездвигивание (рис.2).

У животных контрольной группы при их помещении на горячую пластинку отмечали преобладание болевых реакций (более 60 %), сохранение элементов нормального (исследовательского) поведения (около 30 %) и малую выраженность альтернативного поведения (обездвигивание).

При введении GR возникновение анальгетического эффекта сопровождалось изменением соотношения между болевыми и альтернативными паттернами поведения, при этом статистически

значимое уменьшение выраженности нормального поведения отмечали только после введения образца в максимальной анальгетической дозе 2000 мкг/кг.

При рассмотрении влияния образца на соотношение паттернов поведения в тесте отмечали, что введение GR в диапазоне доз 20-400 мкг/кг приводило к значительному снижению выраженности болевого поведения (около 10 % в структуре всех двигательных актов), при этом значительно возрастала доля альтернативного поведения, а доля паттернов нормального поведения сохранялась на уровне контрольных значений (40-50 %).

Таким образом, показано, что введение образца в дозах до 2000 мкг/кг не сопровождается полным угнетением нормального поведения.

Изучение побочных эффектов

Поскольку большинство клинических исследований к-опиоидных агонистов были приостановлены из-за развития дисфории и седации [21, 22, 23, 24], в качестве основных побочных эффектов GR у лабораторных животных рассматривали развитие седативного эффекта и нарушений координации движений.

Седативный эффект образца GR оценивали с помощью теста открытое поле с автоматизированной регистрацией поведения. В качестве основного параметра, по изменению которого оценивали влияние соединения на двигательную

активность животных, рассматривали пройденную дистанцию. При проведении экспериментов также регистрировали среднюю скорость, суммарное время и частоту пребывания в зонах, длительность движений и остановок – параметры, которые характеризуют двигательную активность грызунов.

Динамика показателя «пройденная дистанция» при введении GR в различных дозах представлена на рисунке 3.

При введении GR у животных отмечали снижение двигательной активности, которое сопровождалось дозозависимым уменьшением пройденной дистанции. Статистически значимое снижение данного показателя по сравнению с контролем отмечали при введении образца в дозе 10 мкг/кг и более. При введении GR в дозе 100 мкг/кг пройденная дистанция в открытом поле была более чем в 6 раз меньше, чем в группе контроля. Снижение общей подвижности крыс в данном тесте, очевидно, является следствием повышения уровня их стрессированности или тревожности. Однако для детального изучения влияния соединения на тревожность целесообразно проведение других тестов, таких как поднятый крестообразный лабиринт, многопараметровый тест и пр. [25].

Влияние GR на координацию движений оценивали с помощью теста Rota-Rod. Для расче-

Таблица 1

Анальгетическая активность GR в тесте горячей пластины через 15 мин после внутримышечного введения образца крысам в различных дозах (Mean±SD, n=4)

Доза, мкг/кг	Латентный период, с
контроль	13,9±1,1
2	14,8±1,8
8	20,8±3,0
16	31,3±1,6*
20	80,0±17,8*
100	58,8±21,8
200	85,0±20,6*
400	97,5±22,5*
2000	>120*

Примечание: * – различия по сравнению с контролем статистически значимы при $p < 0,05$

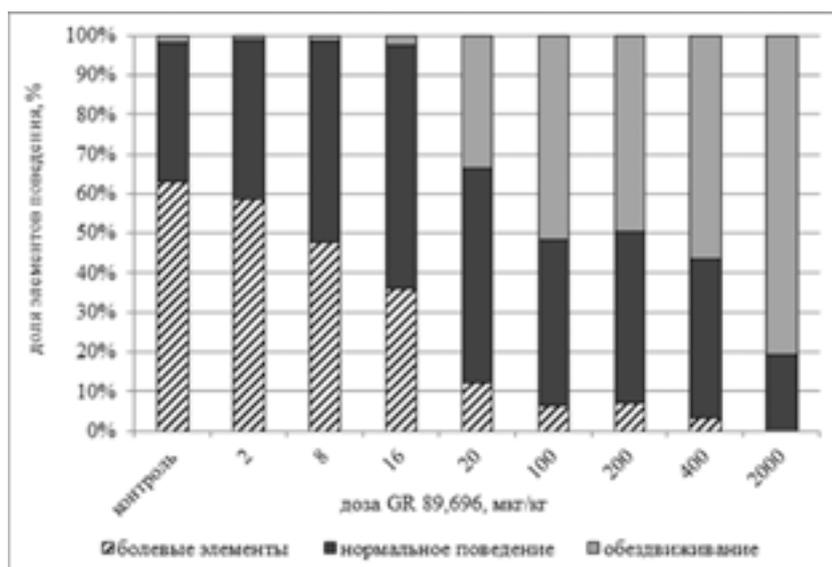


Рис. 2. Дозозависимое влияние GR 89,696 на соотношении паттернов поведения в тесте горячей пластины через 15 мин после внутримышечного введения крысам

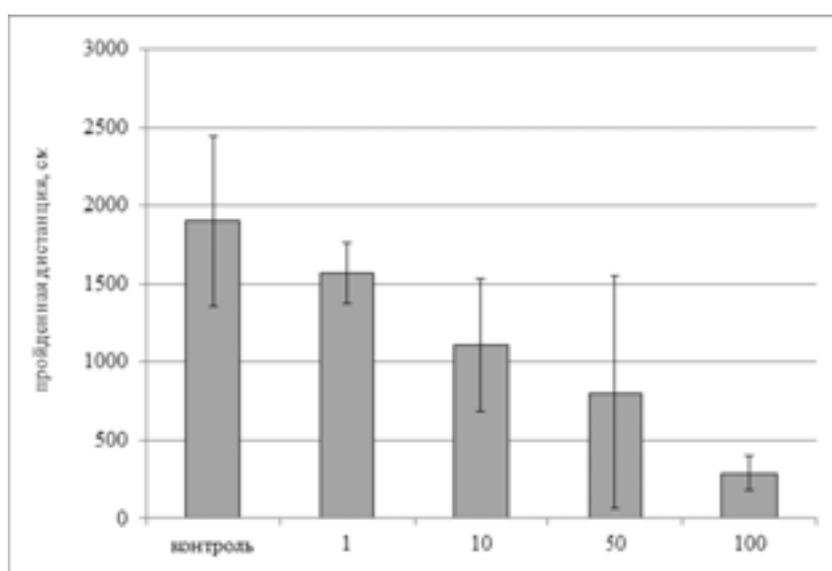


Рис. 3. Динамика показателя «пройденная дистанция» через 30 мин после внутримышечного введения GR 89,696 в диапазоне доз

та эффективной дозы по эффекту атаксии введение образца осуществляли в диапазоне доз 1-10 мкг/кг. Регистрировали количество попыток (не более 3-х) и длительность удерживания на стержне через различное время после введения. Определяли долю животных в группе, у которых при введении образца в исследуемой дозе развивалось нарушение координации движений. Полученные экспериментальные данные представлены в таблице 2.

При в/м введении GR в диапазоне доз 1-10 мкг/кг отмечали дозозависимое изменение доли животных с нарушениями координации движений. Увеличение дозы приводило к более выраженным

нарушениям локомоторной активности, что проявлялось в увеличении количества попыток и снижении времени побежки на вращающемся стержне. При введении GR в дозе 10 мкг/кг образец вызывал нарушения у большинства животных в группе ($83 \pm 17\%$). Время развития атаксии составило в среднем 30 мин, длительность эффекта – 60 мин.

На основании полученных данных была рассчитана средняя токсическая доза GR по развитию эффекта атаксии, которая составила $3,4 \pm 1,3$ мкг/кг.

В экспериментах на лабораторных животных исследовали признаки интоксикации GR. Уста-

Локомоторная активность крыс в тесте RotaRod при внутримышечном введении GR в различных дозах (Mean±SD, n=6)

Доза GR, мкг/кг	Максимальное количество попыток	Минимальное время побежки, с	Начало действия, мин	Окончание действия, мин	Доля животных с нарушениями локомоторной активности, %
1	1,8±1,0	112±20	30,0	45,0	17±17
5	2,7±0,8	47±58	33,8±7,5	105±17	67±21
10	3,0±0,0	39±36	33,0±6,7	84±13	83±17

новлено, что в диапазоне доз 0,01-100 мг/кг образец вызывал последовательное развитие замирания и адинамии, при этом у животных не отмечали нарушений дыхания и сердечной деятельности. Действие GR в больших дозах характеризовалось гипотермией, выраженной гиподинамией, ослаблением рефлекса переворачивания, значительным увеличением диуреза. После введения образца в дозе 500 мг/кг не отмечали развития бокового положения и гибели животных.

Установленные признаки фармакологического действия GR, такие как седация, отсутствие кататонии и обездвиживания, характерные для опиатных анальгетиков, гипотония мышц, умеренная гипотермия на фоне сохранения двигательной активности, отсутствие угнетения дыхания, брадикардии, градуальное увеличение анальгетического эффекта с увеличением дозы, увеличения диуреза позволили отнести образец к избирательным агонистам каппа-рецепторов.

Тем не менее, фактор безопасности, представляющий собой отношение средней токсической дозы к средней эффективной дозе, составил менее 0,02 (при расчете использовали среднюю токсическую дозу по развитию нарушений координации движений).

Таким образом, полученные результаты исследования позволяют рассматривать GR в качестве обезболивающего средства, однако для того, чтобы сделать заключение о возможности его практического использования необходимо дальнейшее детальное изучение побочных эффектов соединения.

Выводы.

1. Средняя эффективная доза образца GR 89,696 по эффекту анальгезии в тесте горячей пластины составила 168±82 мкг/кг.

2. Терапевтический индекс GR 89,696 составляет более 2900.

3. Фактор безопасности GR 89,696 составляет менее 0,020.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Гузевых Л.С. Поиск новых средств фармакологической регуляции болевой чувствительности среди фрагментов атипичных опиоидных пептидов: Автореф. дис... док. биол. наук, М.; 2009.
2. Fields H.L. The doctor's dilemma: opiate analgesics and chronic pain. *Neuron*. 2011; 69 (4): 591-594.
3. Ahlbeck K. Opioids: a two-faced Janus. *Curr. Med. Res. Opin.* 2011; 27 (2): 439-448.
4. Кубынин А.Н., Пчелинцев Э.Э. Опиоидные анальгетики: пути совершенствования терапии болевых синдромов. *РМЖ*. 2007; 5: 417-425.
5. Игнатов Ю.Д., Зайцев А.А. Современные аспекты терапии боли: опиаты. *Качественная клиническая практика*. 2001; 2: 2-13.
6. Kivell B., Prinszano T.E. Kappa opioids and the modulation of pain. *Psychopharmacology*. 2010; 210 (2): 109-119.
7. Collett B.J. Opioid tolerance: the clinical perspective. *Br. J. Anaesth.* 1998; 81 (1): 58-68.
8. Ballantyne J.C., Mao J. Opioid therapy for chronic pain. *N. Engl. J. Med.* 2003; 349 (20): 1943-1953.
9. Lemos J.C., Chavkin C. Kappa opioid receptor function. In: Pasternak G., ed. *The opiate receptors*. 2nd ed. New York: Humana; 2011: 226-305.
10. Vanderah T.W. Delta and kappa opioid receptors as suitable drug targets for pain. *Clin. J. Pain*. 2010; 26 (Suppl. 10): 10-15.
11. Carlezon W.A.Jr., Beguin C., Knoll A.T., Cohen B.M. Kappa-opioid ligands in the study and treatment of mood disorders. *Pharmacol. Ther.* 2009; 123 (3): 334-343.
12. Raehal K.M., Bohn L.M. Mu opioid receptor regulation and opiate responsiveness. *AAPS J.* 2005; 7 (3): 587-591.
13. Yekkirala A.S. Opioid receptors in analgesic drug design – the past, present and future. *J. of Postdoctoral Research*. 2013; 1 (4): 9-23.
14. Rusovici D.E., Negus S.S., Mello N.K., Bidlack J.M. Kappa-opioid receptors are differentially labeled by arylacetamides and benzomorphans. *Eur. J. Pharmacol.* 2004; 485 (1): 119-125.
15. Nagase H., Fujii H. Opioids in preclinical and clinical trials. *Top. Curr. Chem.* 2011; 299: 29-62.
16. Aldrich J.V. Narcotic analgesics. *Am. J. Pharm. Educ.* 1993; 57: 153-161.
17. Piercey M.F., Einspahr F.J. Spinal analgesic actions of kappa receptor agonists, U50488H and spiradolone (U-62066). *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 1989; 251: 267-271.
18. Gharagozlou P., Hashemi E., DeLorey T.M., Clark G.D., Lameh J. Pharmacological profiles of opioid ligands at kappa opioid receptors. *BMC Pharmacol.* 2006; 6:3.
19. Kumar V., Marella M.A., Cortes-Burgos L., Chang A.C., Cassel J.A., Daubert J.D. et al. Arylacetamides as peripherally restricted kappa opioid receptor agonists. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2000; 10 (22): 2567-2570.
20. Vonvoigtlander P.F., Lahti R.A., Ludens J.H. U-50,488: a selective and structurally novel non-Mu (kappa) opioid agonist. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 1983; 224 (1): 7-12.
21. Pande A.C., Pyke R.E., Greiner M., Cooper S.A., Benjamin R., Pierce M.W. Analgesic efficacy of the kappa-receptor agonist, enadoline, in dental surgery pain. *Clin. Neuropharmacol.*, 19 (1), 92-97 (1996).
22. Kumor K.M., Haertzen C.A., Johnson R.E., Kocher T., Jasinski D. Human psychopharmacology of ketocyclazocine as compared with cyclazocine, morphine and placebo. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 1986; 238 (3): 960-968.
23. Wadenberg M.L. A review of the properties of spiradolone: a potent and selective kappa-opioid receptor agonist. *CNS Dr. Rev.* 2003; 9 (2): 187-201.
24. Reece P.A., Sedman A.J., Rose S., Wright D.S., Dawkins R., Rajagopalan R. Diuretic effects, pharmacokinetics, and safety of a new centrally acting kappa-opioid agonist (CI-977) in humans. *J. Clin. Pharmacol.* 1994; 34 (11): 1126-1132.
25. Миронов А.Н., ред. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Ч. 1. М.: Гриф и К, 2012.
26. Буреш Я., Бурешова О., Хьюстон Д.П. Методики и основные эксперименты по изучению мозга и поведения. М.: Высшая школа; 1991.
27. Shiotsuki H., Yoshimi K., Shimo Y. A rotarod test for evaluation of motor skill learning. *J. Neurosci. Methods*. 2010; 189 (2): 180-185.
28. Юнкеров В.И., Григорьев С.И. Математико-статистическая обработка данных медицинских исследований. СПб.: ВМЕДА, 2005.
29. Бельный М.Л. Элементы количественной оценки фармакологического эффекта. Л.: Медгиз; 1963.

REFERENCES:

1. Guzevatykh L.S. Search for new means of pharmacological regulation of pain sensitivity among fragments of atypical opioid peptides: autoref. dis... Doc. Biol. Sciences, M.; 2009 (in Russian).
2. Fields, H. L. The doctor's dilemma: opiate analgesics and chronic pain. *Neuron*. 2011; 69 (4): 591-594.
3. Ahlbeck K. Opioids: a two-faced Janus. *Curr. Med. Res. Opin.* 2011; 27 (2): 439-448.
4. Kubanin A.N., Pchelintsev E.E. Opioid analgesics: ways to improve the treatment of pain. *Russian Medical Journal* 2007; 5: 417-425 (in Russian).
5. Ignatov Yu.D., Zaitsev A.A. Modern aspects of pain therapy: opiates. *Good clinical practice*. 2001; 2: 2-13 (in Russian).
6. Kivell B., Prinszano T.E. Kappa opioids and the modulation of pain. *Psychopharmacology*. 2010; 210 (2): 109-119.
7. Collett B.J. Opioid tolerance: the clinical perspective. *Br. J. Anaesth.* 1998; 81 (1): 58-68.
8. Ballantyne J.C., Mao J. Opioid therapy for chronic pain. *N. Engl. J. Med.* 2003; 349 (20): 1943-1953.
9. Lemos J.C., Chavkin C. Kappa opioid receptor function. In: Pasternak G., ed. *The opiate receptors*. 2nd ed. New York: Humana; 2011: 226-305.
10. Vanderah T. W. Delta and kappa opioid receptors as suitable drug targets for pain. *Clin. J. Pain.* 2010; 26 (Supplement. 10): 10-15.
11. Carlezon W.A. Jr., Begin C., Knoll A.T., Cohen B. M. Kappa-opioid ligands in the study and treatment of mood disorders. *Pharmacol. Ther.* 2009; 123 (3): 334-343.
12. Raehal K.M., Bohn L.M. Mu opioid receptor regulation and opiate responsiveness. *AAPS J.* 2005; 7 (3): 587-591.
13. Yekkirala A.S. Opioid receptors in analgesic drug design – the past, present and future. *J. of Postdoctoral Research*. 2013; 1 (4): 9-23.
14. Rusovici D.E., Negus S.S., Mello N.K., Bidlack J.M. Kappa-opioid receptors are differentially labeled by arylacetamides and benzomorphans. *Eur. J. Pharmacol.* 2004; 485 (1): 119-125.
15. Nagase H., Fujii H. Opioids in preclinical and clinical trials. *Top. Curr. Chem.* 2011; 299: 29-62.
16. Aldrich J.V. Narcotic Analytics. *Am. J. Pharm. Educ.* 1993; 57: 153-161.
17. Piercey M.F., Einspahr F.J. Spinal analgesic actions of kappa receptor agonists, U 50488H and spiradoline (U-62066). *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 1989; 251: 267-271.
18. Gharagozlou P., Hashemi E., DeLorey T.M., Clark D.G., Lameh J. Pharmacological profiles of opioid ligands at kappa opioid receptors. *BMC Pharmacol.* 2006; 6:3.
19. Kumar V., Marella, M.A., Cortes-Burgos L., Chang A.C., Cassel, J.A., Daubert, J.D. et al. Arylacetamides as peripherally restricted kappa opioid receptor agonists. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2000; 10 (22): 2567-2570.
20. Vonvoigtlander P.F., Lahti R.A., Ludens J.H. U-50,488: a selective and structurally novel non-Mu (kappa) opioid agonist. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 1983; 224 (1): 7-12.
21. Pande A.C., Pyke R.E., Greiner M., Cooper S.A., Benjamin R., Pierce M.W. Analytical efficiency of the kappa-receptor agonist, enadoline, in dental surgery pain clinic. *Neuropharmacol.*, 19 (1), 92-97 (1996).
22. Kumor K.M., Haertzen C.A., Johnson R.E., Kocher T., Jasinski D. Human psychopharmacology of ketocyclazocine as compared with cyclazocine, morphine and placebo. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 1986; 238 (3): 960-968.
23. Wadenberg M.L. A review of the properties of spiradoline: a potent and selective kappa-opioid receptor agonist. *CNS Dr. Rev.* 2003; 9 (2): 187-201.
24. Reece P.A., Sedman A.J., Rose S., Wright D.S., Dawkins R., Rajagopalan R. Diuretic effects, pharmaceuticals, and safety of a new centrally acting kappa-opioid agonist (CI-977) in humans. *J. Clin. Pharmacol.* 1994; 34 (11): 1126-1132.
25. Mironov A. N., ed. Guidelines for preclinical studies of drugs. Part 1. M.: Grif and K, 2012 (in Russian).
26. Buresh J., Buresova O., Houston J. P. Techniques and basic experiments for study of brain and behavior. M.: Higher school; 1991 (in Russian).
27. Shiotsuki H., Yoshim K., Shimo Y. A rotarod test for evaluation of motor skill learning. *J. Neurosci. Methods.* 2010; 189 (2): 180-185.
28. Junkerov V.I., Grigoriev S.I. Mathematical and statistical processing of medical research data. Spb.: MMA, 2005 (in Russian).
29. Belenky M.L. Elements of quantitative assessment of pharmacological effect. L.: Medgiz; 1963 (in Russian).

A.F. Bykova, S.E. Galan, V.Yu. Malyagin, S.N. Subbotina

SAFETY ASSESSMENT OF ARYLACETAMIDE DERIVATIVE GR 89,696 WITH ANALGESIC ACTIVITY

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

The analgesic activity and side effects of arylacetamide derivative GR 89,696 have been studied. It has been shown that the occurrence of analgesic effect is accompanied by a change in the ratio between pain and alternative patterns of behavior, while the decrease in the severity of normal behavior is observed only after the introduction of the sample at a maximum analgesic dose of 2000 $\mu\text{g}/\text{kg}$. The consistent developments of fading, adynamia, weakening of the flip reflex, a significant increase in diuresis are the side effects of intramuscular administration of the sample in the dose range of 1-100 $\mu\text{g}/\text{kg}$. Negative influence of the sample on respiratory and cardiovascular functions of animals has not been revealed. Therapeutic index (more than 2900) and safety factor (less than 0.02) calculated on the basis of the obtained data allow to consider GR 89,696 as a potential anesthetic, however, to establish the possibility of its practical use a more detailed study of the side effects of the compound is necessary.

Keywords: GR 89,696; opioid receptor agonists; side effects; analgesic activity.

Переработанный материал поступил в редакцию 07.05.2019 г.

