

2. Мартиросов, Э.Г. Технологии и методы определения состава тела человека / Э.Г. Мартиросов, Д.В. Николаев, С.Г. Руднев. – М.: Наука, 2006. – 248 с.

3. Mueller, M.J. Tissue Adaptation to Physical Stress: A Proposed “Physical Stress Theory” to Guide Physical Therapist Practice, Education, and Research / M.J. Mueller, K.S. Maluf // Physical Therapy – 2002, –Vol. 82, iss. 4. – P. 383–403.

АНАЛЬГЕТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА НОВОГО ПРОИЗВОДНОГО ПИПЕРИДИНА С ЗАМЕЩЕНИЯМИ В 1-М И 4-М ПОЛОЖЕНИЯХ

**¹Козловский В.И., ¹Борисёнок О.А., ¹Басалай О.Н., ¹Василюк А.А.,
¹Гулинская Е.О., ¹Дайнеко А.В., ¹Волчек Е.В., ²Пралиев К.Д.,
²Ю В.К., ²Ахметова Г.С., ²Исаева У.**

¹УО «Гродненский государственный медицинский университет

²АО «Институт химических наук имени А.Б. Бектурова»,

Алматы, Республика Казахстан

Актуальность. Несмотря на наличие в арсенале современной медицины ряда анальгетиков, поиск новых представителей этой группы по-прежнему является актуальным. Это обусловлено тем, что применяемые в настоящее время анальгетики имеют ряд недостатков: относительно высокая токсичность, побочные эффекты (в частности, способность вызывать лекарственную зависимость у опиоидных анальгетиков, язвеногенное действие у большинства неопиоидных анальгетиков), недостаточная эффективность при некоторых разновидностях болей (в частности, при нейропатических болях). Среди химических классов соединений, которые представляют интерес в качестве потенциальных анальгетиков, особое внимание следует обратить на производные пиперидина. Некоторые представители этого химического класса используются в медицине как опиоидные анальгетики, в частности, фентанил, тримеперидин (промедол), меперидин. С другой стороны, некоторые производные пиперидина проявляют свойства неопиоидных анальгетиков [1].

Целью настоящего исследования явилось исследовать анальгетические свойства и острую токсичность нового производного пиперидина с замещениями в 1-м и 4-м положениях, полученного сотрудниками АО «Институт химических наук имени А.Б. Бектурова» (Алматы, Республика Казахстан). Данному соединению был присвоен лабораторный шифр АГВ-23 (АГВ – Алматы-Гродно-вещество), оно получено в рамках выполнения Программы МОН РК № BR05234667.

Методы исследования. Анальгетические свойства нового производного пиперидина АГВ-23 исследовались на двух экспериментальных моделях: модели термического раздражения (метод «горячей пластинки») и модели химического раздражения (метод «уксусных корчей»).

Анальгетическая активность исследуемого соединения была сопоставлена

с таковой у применяемого в клинике неопиоидного анальгетика диклофенака.

Метод «горячей пластинки» используется для выявления анальгетической активности при соматических поверхностных болях [2]. Каждая мышь помещалась на нагретую до 55°C металлическую площадку, температура которой поддерживалась с помощью ультратермостата. Регистрировался латентный период реакции на термическое раздражение (облизывание лапок). Данный показатель определялся через 30 и 60 мин после подкожного введения исследуемого соединения (либо физиологического раствора для контрольных животных). Эксперименты на контрольных животных проводились одновременно с экспериментами на животных, получавших, исследуемое соединение.

Метод «уксусных корчей» используется для изучения анальгетической активности при соматических висцеральных болях [2]. Каждой мыши вводился внутривентриально 1% раствор уксусной кислоты из расчёта 0,05 мл / 10 г массы животного через 10 мин после введения исследуемого соединения либо физиологического раствора для контрольных животных. Анальгетический эффект оценивался по уменьшению количества корчей (характерные движения животных, включающие сокращения брюшных мышц, чередующиеся с их расслаблением, вытягиванием задних конечностей и прогибанием спины). Количество корчей регистрировалось в течение 25 мин после введения раствора уксусной кислоты.

Результаты исследования. Данные, полученные на модели термического раздражения, представлены в таблице 1.

Таблица 1. – Влияние АГВ-23 и диклофенака на реакцию мышей при термическом раздражении

| Соединение, доза | Латентный период реакции на термическое раздражение | |
|--------------------------|---|-----------------|
| | через 30 мин | через 60 мин |
| АГВ-23, 50 мг/кг | 18,5±6,3 (n=6) | 16,5±3,3 (n=6) |
| АГВ-23, 10 мг/кг | 13,8±3,2 (n=6) | 16,3±5,6 (n=6) |
| контроль для АГВ-23 | 13,5±2,1 (n=12) | 14,8±2,6 (n=12) |
| диклофенак, 50 мг/кг | 20,0±5,0 (n=6) | 19,5±3,0 (n=6) |
| диклофенак, 10 мг/кг | 16,1±1,8 (n=12) | 14,2±1,8 (n=12) |
| контроль для диклофенака | 13,3±2,1 (n=13) | 13,±2,5 (n=13) |

Примечание – данные представлены как среднее (M) ± стандартное отклонение (S).

Как видно из таблицы, как АГВ-23, так и диклофенак не вызвали статистически достоверного удлинения латентного периода реакции на термическое раздражение.

Данные, полученные на модели химического раздражения, представлены в таблице 2. Приведенные данные свидетельствуют о том, что АГВ-23 и диклофенак статистически значимо уменьшают количество «корчей» после введения уксусной кислоты, причём эффект АГВ-23 проявлялся во всех трёх исследованных дозах (10 мг/кг, 20 мг/кг и 50 мг/кг). По выраженности

анальгетического действия производное пиперидина не уступает диклофенаку. Таким образом, по спектру анальгетической активности новое производное пиперидина аналогично диклофенаку: отсутствие существенной анальгетической активности при термическом раздражении и существенный эффект при химическом раздражении уксусной кислотой, т.е. при соматических висцеральных болях.

Таблица 2. – Влияние АГВ-23 и диклофенака на реакцию мышей при химическом раздражении уксусной кислотой

| Соединение | Количество «корчей»/доза вводимого соединения | | | |
|------------|---|--------------------|--------------------|---------------------|
| | 10 мг/кг | 20 мг/кг | 50 мг/кг | контроль |
| АГВ-23 | 10,9±7,5* (n=7) | 9,1±6,5* (n=11) | 8,3±5,4* (n=6) | 23,2±8,0 (n=12) |
| диклофенак | 12,4±6,5 (n=7) | 9,5±6,8* (n=10) | 10,0±6,0* (n=6) | 24,2±14,6 (n=14) |

Примечания – данные представлены как среднее (M) ± стандартное отклонение (S);
* – статистически достоверное отличие по сравнению с контролем по критерию Стьюдента (p<0,05).

Для оценки предполагаемого механизма действия производного пиперидина была проведена отдельная серия экспериментов с антагонистом опиоидных рецепторов налоксоном. Количество «корчей» в группе животных, получавших АГВ-23 (50 мг/кг под кожу) после введения налоксона (1 мг/кг, под кожу) составило 9,6 ±4,5 (n=12), при этом соответствующий показатель для контрольной группы составил 18,8±6,3 (n=9) (p<0,05). Это свидетельствует о том, что механизм анальгетического действия АГВ-23 не связан с активацией опиоидных рецепторов.

Следует отметить, что, по предварительным данным, показатель острой токсичности LD₅₀ для мышей при подкожном введении АГВ-23 превышает 700 мг/кг, в то время как аналогичный показатель для диклофенака, по данным фирмы-производителя [<https://www.caymanchem.com/msdss/70680m.pdf>], составляет 390 мг/кг. Таким образом, новое производное пиперидина АГВ-23 не уступает диклофенаку по анальгетической активности, при этом отличаясь меньшей токсичностью.

Выводы:

1. Новое производное пиперидина АГВ-23 обладает анальгетической активностью на модели химического раздражения (метод «уксусных корчей»), не уступающей активности диклофенака.

2. Данное соединение можно отнести к неопиоидным анальгетикам, так как механизм анальгетического действия не связан с активацией опиоидных рецепторов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Antinociceptive profile of 2,3,6-trisubstituted piperidine alkaloids: 3-O-acetyl-spectaline and semi-synthetic derivatives of (-)-spectaline / Viegas C. Jr.

[et al.] // Chem. Pharm. Bull. (Tokyo). – 2008. – Vol. 56, № 4. P. 407 – 412.

2. In vivo модели для изучения анальгетической активности / Бондаренко Д.А. [et al] // Биомедицина. – № 2. – 2011. – С. 84 – 94.

ОСТРЫЙ АППЕНДИЦИТ: ПОДХОДЫ В ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИИ

Колешко С.В., Дешук А.Н., Ващенко В.В.

УО «Гродненский государственный медицинский университет»

Актуальность. Острый аппендицит (ОА) – наиболее часто встречающееся неотложное хирургическое заболевание органов брюшной полости, требующее экстренного оперативного вмешательства. По данным литературы, несмотря на достижения в области диагностики и совершенствовании хирургических методов лечения, послеоперационные осложнения при ОА составляют 5-9%, а летальность – 0,1-0,3% [1, 3, 4]. Диагностика ОА остаётся затруднительной, особенно для женщин детородного возраста и пациентов старческого возраста, а задержка диагностики и лечения при ОА может явиться результатом увеличения осложнений и летальности [1, 2].

Цель исследования: проанализировать и обобщить результаты лечения пациентов с острым аппендицитом.

Материалы и методы. Нами проведен сравнительный анализ результатов лечения 614 пациентов с ОА, находившихся на лечении в УЗ "Городская клиническая больница №4 г. Гродно" с 2015 по 2017 годы. Возраст пациентов был от 18 до 73 лет, женщин было 320 (52,1%), мужчин – 294 (47,9%). В качестве критерия формы аппендицита были использованы заключения гистологических исследований.

Результаты и их обсуждение. За три года в клинике по поводу ОА было прооперировано 614 пациентов: в 2015г. – 224 человека, в 2016 г. – 192, в 2017 г. – 198 пациентов.

Всем пациентам, поступившим с подозрением на ОА, в обязательном порядке кроме осмотра и общеклинических обследований, выполнялось УЗИ брюшной полости с акцентом на правую подвздошную область. По данным различных авторов [5] чувствительность УЗИ метода в выявлении аппендицита составляет до 76%, специфичность 89%, точность 83%, хотя это во многом зависит от особенностей пациента и опыта обследующего врача. Критериями ОА при УЗИ являются: максимальный наружный диаметр аппендикса больше 6 мм, а максимальная толщина стенок превышает 3 мм.

В любых сомнительных случаях, при невозможности исключить ОА, а также с целью дифференциальной диагностики с другими острыми заболеваниями органов брюшной полости и малого таза, выбор лечения решался в пользу диагностической лапароскопии.

Учитывая, что в последние годы в нашей клинике предпочтение в