

## ИССЛЕДОВАНИЕ ЖАРОПОНИЖАЮЩЕЙ АКТИВНОСТИ НОВЫХ ПРОИЗВОДНЫХ ПИПЕРИДИНА НА МОДЕЛИ ДРОЖЖИ-ИНДУЦИРОВАННОЙ ЛИХОРАДКИ

Василюк А.А.

Гродненский государственный медицинский университет,  
кафедра фармакологии им. профессора М.В.Кораблёва, г. Гродно

**Ключевые слова:** лихорадка, производные пиперидина, жаропонижающая активность.

**Резюме:** в статье приведены данные исследования жаропонижающей активности новых производных пиперидина с замещениями в 1-ом и 4-ом положениях на модели дрожжи-индуцированной лихорадки. Полученные данные свидетельствуют о наличии высокой жаропонижающей активности у 3 из 7 исследованных соединений.

**Resume:** the article presents data from a study of the antipyretic activity of new piperidine derivatives with substitutions in the 1st and 4th positions in a yeast-induced fever model. The data obtained indicate the presence of high antipyretic activity in 3 out of 7 tested compounds.

**Актуальность.** Лихорадка – приспособительная реакция организма, возникающая в ответ на воздействие патогенных раздражителей и характеризующаяся перестройкой процессов терморегуляции, приводящей к повышению температуры тела, стимулирующей естественную реактивность организма [4]. Лихорадочные состояния сопровождают множество воспалительных заболеваний инфекционного и неинфекционного генеза, а для нормализации температуры тела используются анальгетики-антипиретики. Несмотря на то, что среди ныне используемых антипиретиков нет производных пиперидина, имеются данные о соединениях с пиперидиновым циклом, которые в эксперименте обладают жаропонижающей активностью [7].

Классической экспериментальной моделью гипертермии является пирогеналовая лихорадка. В данной методике используется препарат Пирогенал, который представляет собой липополисахарид, выделенный из бактерий *Salmonella typhi* [5]. Эта модель хорошо зарекомендовала себя при использовании в качестве лабораторных животных крыс и кроликов. Однако у мышей повышение температуры тела в ответ на введение липополисахарида крайне нестабильно [6]. По этой причине широкое распространение для исследования жаропонижающих свойств препаратов на мелких грызунах получила модель индуцированной дрожжами лихорадки, в которой для повышения температуры тела у лабораторных животных могут использоваться пивные или пекарские дрожжи.

Ранее нами была изучена анальгетическая активность 13 производных пиперидина с замещениями в 1-ом и 4-ом, которые были получены сотрудниками Института химических наук имени А.Б. Бектурова (Алматы, Республика Казахстан). Из 13 новых производных пиперидина выраженной анальгетической активностью в дозах 50 и 20 мг/кг на модели химического раздражения обладают соединения АГВ-22, АГВ-23, АГВ-24, АГВ-26, АГВ-27 и АГВ-34, в дозе 10 мг/кг – АГВ-22 и АГВ-23 [2, 3]. На модели термического раздражения из 13 исследованных новых производных пиперидина выраженной анальгетической активностью в дозе 50 мг/кг

обладают соединения АГВ-22, АГВ-23, АГВ-25, АГВ-26 и АГВ-29. Однако наибольшую активность показывает соединение АГВ-22, которое статистически достоверно удлиняет латентный период реакции на раздражитель в дозах 50 и 20 мг/кг и сохраняет свою активность, в отличие от других исследованных соединений, в течение 60 мин [1].

**Цель:** определить жаропонижающую активность 7 новых производных пиперидина с замещениями в 1-м и 4-м положениях на модели дрожжи-индуцированной лихорадки.

**Задачи:**

1. Оценить влияние подкожного введения 20% взвеси пивных дрожжей на ректальную температуру мышей.
2. Изучить жаропонижающую активность 7 новых производных пиперидина с замещениями в 1-ом и 4-ом положениях.
3. Проанализировать динамику изменения температуры тела мышей в течение 3-х часов после введения на высоте лихорадки исследуемых соединений.

**Материалы и методы.** В ходе исследования были изучены производные пиперидина с лабораторным шифром АГВ и порядковыми номерами 22-27, 31. Эксперименты проведены на 64 белых мышках-самцах массой 30-35 г в возрасте 2 месяцев. Животных содержали в условиях вивария в клетках при температуре в помещении  $22\pm 3^{\circ}\text{C}$ , относительной влажности 60-70%, при естественном световом режиме. При кормлении использовалась обычная лабораторная диета с неограниченным количеством питьевой воды. Для акклиматизации за 2 часа до начала эксперимента животных разделяли на группы по 6 мышей и перемещали в клетках из вивария в лабораторию. Эксперименты в контрольных и опытных группах проводились параллельно. Как экспериментальные соединения, так и контрольные растворы вводились подкожно из расчёта 0,02 мл/г массы животного. Для водорастворимых соединений – АГВ-23, 24, 25, 31 – контролем служила вода для инъекций (Контроль 1), для нерастворимых в воде АГВ-22, 26, 27 контролем служили TWIN+вода в пропорции 1:4 (Контроль 2). Для измерения ректальной температуры (Т) использовался термометр Microlife МТ 1611, показатели температуры регистрировались с точностью до  $0,1^{\circ}\text{C}$ .

Перед введением дрожжей у животных проводили измерения базального уровня ректальной температуры ( $T_{\text{нач}}$ ), сразу после чего в область между лопаток подкожно вводили предварительно разогретую на водяной бане до  $37^{\circ}\text{C}$  20% суспензию пивных дрожжей (10 мл/кг) [6]. Стоит отметить, что важное значение имеет нагревание дрожжевой взвеси, поскольку без нагревания гипертермия отмечается не ранее, чем через 16-18 часов. Через 6 часов и далее каждый час после инъекции дрожжей проводили измерение ректальной температуры для определения динамики лихорадки. Через 8 часов отмечался пик лихорадки ( $T_{\text{макс}}$ ), в дальнейший эксперимент включались животные, у которых температура повысилась более, чем на  $0,5^{\circ}\text{C}$ . На высоте лихорадки (т.е. через 8 часов после введения дрожжей) подкожно в область между лопаток вводили АГВ-22-27, 31 в дозах 20 мг/кг, после чего, для оценки динамики действия соединения, проводили измерения температуры через 1ч ( $T_{1ч}$ ), 2ч ( $T_{2ч}$ ), 3ч ( $T_{3ч}$ ). Была выбрана доза 20 мг/кг, поскольку

5 из 7 новых производных пиперидина в этой дозе проявляли анальгетическую активность.

Полученные данные обрабатывали с помощью статистической программы «Statistica 10.0». Все данные представлены как среднее значение  $\pm$  стандартное отклонение, достоверность различий оценивали с помощью критерия Стьюдента, статистически достоверным различие между группами считалось при  $p < 0,05$ .

**Результаты и их обсуждение.** Проведенные экспериментальные исследования показали, что через 8 часов после введения 20 взвеси пивных дрожжей ректальная температура подопытных животных контрольных групп 1 и 2 составила  $39,1 \pm 0,33$  и  $38,8 \pm 0,26$  °C соответственно, что на  $0,8$  и  $0,9$  °C выше первоначальной.

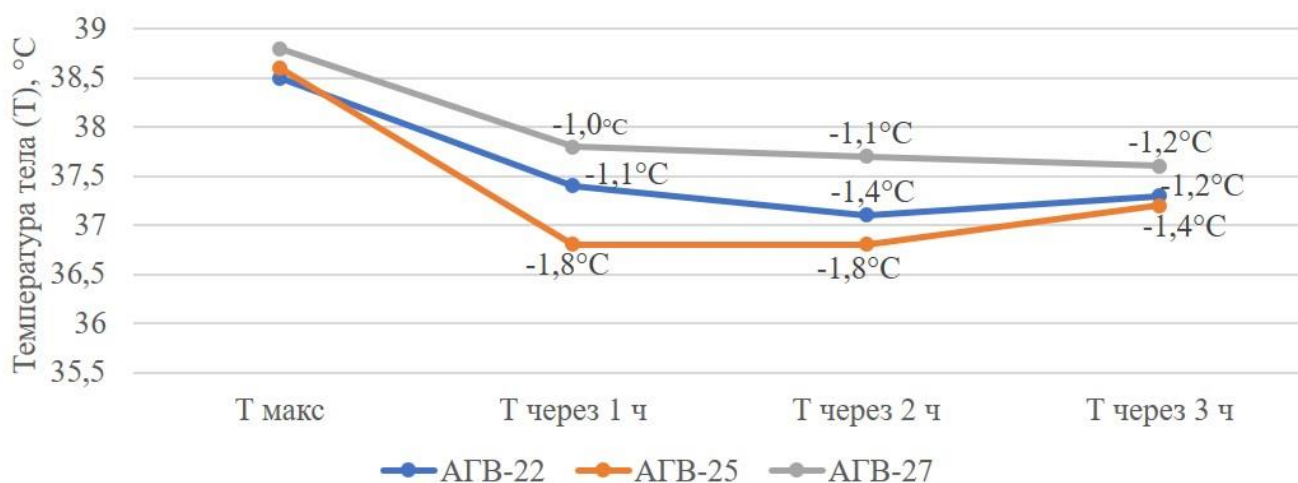
Как видно из полученных нами результатов, представленных в таблице 1, из 7 исследуемых соединений 6 показали статистически достоверное снижение температуры на протяжении периода измерения. Однако соединение АГВ-26 снижает ректальную температуру только через 2 ч после введения, а соединение АГВ-31 достоверно снижает температуру мышей только через 3 ч после введения, т.е. имеет слишком отсроченный жаропонижающий эффект. АГВ-23 через 1ч и 3ч после введения снижает температуру на  $1,3$  и  $1,2$  °C соответственно, но через 2 ч не оказывает статистически достоверного влияния на температуру тела, для уточнения данного момента, возможно, требуется большое число наблюдений.

Таблица 1 – Изменения температуры мышей на модели дрожжи-индуцированной лихорадки после введения АГВ-22-27, 31 в дозе 20 мг/кг

Соединение	Доза, мг/кг	T <sub>нач</sub>	T <sub>макс</sub>	T <sub>1ч</sub>	T <sub>2ч</sub>	T <sub>3ч</sub>
<b>АГВ-22</b>	20	$37,8 \pm 0,46$	$38,5 \pm 0,54$	$37,4 \pm 0,64$ $p=0,002$	$37,1 \pm 0,60$ $p=0,002$	$37,3 \pm 0,78$ $p=0,002$
<b>АГВ-23</b>	20	$37,6 \pm 1,17$	$38,7 \pm 0,92$	$37,4 \pm 0,70$ $p=0,01$	$37,8 \pm 0,57$ $p=0,07$	$37,5 \pm 0,41$ $p=0,002$
<b>АГВ-24</b>	20	$37,9 \pm 0,50$	$38,6 \pm 0,60$	$38,3 \pm 0,88$	$38,0 \pm 0,92$	$37,9 \pm 0,90$
<b>АГВ-25</b>	20	$37,8 \pm 0,93$	$38,6 \pm 0,75$	$36,8 \pm 0,52$ $p=0,002$	$36,8 \pm 0,58$ $p=0,002$	$37,2 \pm 0,44$ $p=0,002$
<b>АГВ-26</b>	20	$38,0 \pm 0,28$	$38,7 \pm 0,37$	$38,0 \pm 0,92$	$38,0 \pm 0,28$ $p=0,045$	$37,8 \pm 0,80$
<b>АГВ-27</b>	20	$38,1 \pm 0,24$	$38,8 \pm 0,13$	$37,8 \pm 0,29$ $p=0,01$	$37,7 \pm 0,61$ $p=0,03$	$37,6 \pm 0,36$ $p=0,008$
<b>АГВ-31</b>	20	$38,2 \pm 1,0$	$39,2 \pm 0,47$	$38,8 \pm 0,27$	$38,8 \pm 0,79$	$37,7 \pm 0,46$ $p=0,01$
<b>Контроль 1</b>		$38,3 \pm 0,20$	$39,1 \pm 0,33$	$38,7 \pm 0,40$	$38,8 \pm 0,50$	$38,4 \pm 0,26$
<b>Контроль 2</b>		$37,9 \pm 0,30$	$38,8 \pm 0,26$	$38,5 \pm 0,20$	$38,7 \pm 0,20$	$38,2 \pm 0,32$

**Примечание:** количество наблюдение (n) во всех группах = 6.

Соединения АГВ-22, 25 и 27 показали стабильное и статистически достоверное снижение температуры на протяжении всего периода измерения, т.е. в течение первых 3-х часов после их введения, что продемонстрировано на рисунке 1. Также на рисунке отмечено, на сколько °C снижалась температура тела каждый час измерений. АГВ-22 в среднем снижал температуру тела на  $1,2$  °C, АГВ-25 – на  $1,7$  °C, АГВ-27 – на  $1,1$  °C.



**Рис. 1** – Изменение температуры тела мышей после введения АГВ-22, 25 и 27 при лихорадке, вызванной введением пивных дрожжей

### Выводы:

1. Из 7 исследованных новых производных пиперидина с замещениями в 1-ом и 4-ом положениях 3 соединения в дозе 20 мг/кг – АГВ-22, АГВ-25 и АГВ-27 – продемонстрировали высокую жаропонижающую активность на модели дрожжи-индуцированной лихорадки.

2. Жаропонижающее действие всех трех вышеуказанных соединений сохранялось на протяжении 3-х часов после их введения.

3. Наибольшее снижение температуры вызвал АГВ-25, действие которого к третьему часу измерений несколько снижалось.

### Литература

1. Василюк, А.А. Анальгетическая активность новых производных пиперидина: скрининг на модели термического раздражения / А.А. Василюк, Е.Ю. Гизмонт, А.П. Кравчук // Проблемы и перспективы развития современной медицины: сборник науч. статей XII Республ. науч.-практ. конф. студентов и молодых ученых с междунар. участием, г.Гомель, 8 октября 2020 г. / ГГМУ – Т.5. – Гомель, 2020. – С.150-151.

2. Василюк, А.А. Скрининг анальгетической активности новых производных пиперидина на моделях химического и термического раздражения /А.А. Василюк [и др.] // Современные достижения молодых ученых в медицине 2020: сборник материалов VII Республ науч.-практ. конф. с междунар.уч., Гродно, 27 ноября 2020 г. / Гродн. гос. мед. ун-т ; редкол.: Е. Н. Кроткова (отв. ред.) [и др.]. – Гродно, 2020. – С. 46-49.

3. Василюк, А.А. Сравнение анальгетических свойств новых производных пиперидина на моделях термического и химического раздражения / А.А. Василюк [и др.] // Актуальные вопросы современной медицины и фармации: материалы 72-й науч.-практ. конф. студентов и молодых учёных, Витебск 12-13 мая 2020 г. / Витеб. гос. мед. ун-т; под ред. А. Т. Щастного. – Витебск, 2020. – С. 687-690.

4. Коровина, Н.А. Лихорадка: многообразие причин и сложность решения / Н.А. Коровина, И.Н. Захарова, Е.М. Овсянникова // Медицинский совет. – 2015. – №2. – С. 82-90.

5. Литвицкий, П.Ф. Нарушение теплового баланса организма / П.Ф.Литвицкий // Вопросы современной педиатрии. – 2010. – Том.9, №1. – С. 96-102.

6. Tomazetti, J. Baker yeast-induced fever in young rats: Characterization and validation of an animal model for antipyretics screening / Jorgete Tomazetti [et al.] // Journal of Neuroscience Methods. – 2005. – № 145. – P. 29-35.

7. Tripathi, P. Syntheses, characterization and evaluation of novel 2,6-diarylpiperidin-4-ones as potential analgesic-antipyretic agents / P.Tripathi [et. al.] // [European Journal of Medicinal Chemistry](#). – 2014. – [Vol. 82](#), № 23. – P. 439-448.