

УДК 615.01:617.7-073.178

3.3.6 Фармакология, клиническая фармакология

DOI: 10.37903/vsgma.2024.4.3 EDN: CCBPHU

**ОФТАЛЬМОГИПОТЕНЗИВНАЯ АКТИВНОСТЬ НОВЫХ ИНГИБИТОРОВ КАРБОАНГИДРАЗЫ ИЗ КЛАССА ПРОИЗВОДНЫХ СУЛЬФОНИЛАМИДОВ****© Хохлов А.Л.<sup>1</sup>, Тюшина А.Н.<sup>2</sup>, Федоров В.Н.<sup>1</sup>, Корсаков М.К.<sup>2</sup>, Вдовиченко В.П.<sup>3</sup>, Шетнев А.А.<sup>2</sup>, Попова А.А.<sup>2</sup>**<sup>1</sup>Ярославский государственный медицинский университет, Россия, 150000, Ярославль, ул. Революционная, 5<sup>2</sup>Центр трансфера фармацевтических технологий им. М.В. Дорогова, Ярославский государственный педагогический университет им. К.Д. Ушинского, Россия, 150030, Ярославль, ул. Технопарковая, 11/2<sup>3</sup>Гродненский государственный медицинский университет, Республика Беларусь, 230015, Гродно, ул. Горького, 80*Резюме*

**Цель.** Поиск антиглаукоматозных средств среди селективных ингибиторов карбоангидразы II из класса производных сульфаниламидов с использованием экспериментальных моделей глаукомы.

**Методика.** В экспериментах по исследованию 4 соединений (R1-4, R1-5, R1-10, R1-11) было использовано 72 кролика и 48 крыс. Определение внутриглазного давления (ВГД) проводилось на интактных животных и с моделируемой глаукомой.

**Результаты.** У интактных кроликов снижение ВГД оказывали R1-4, R1-5 и R1-10. При коррекции у кроликов повышенного ВГД, спровоцированного введением каолина R1-4, R1-5 и R1-10 его снижали на срок не менее 24 часов с силой 9-24%; R1-11 – на 8 часов с силой 24-28%. При развитии «адреналиновой глаукомы» у крыс введение R1-4, R1-10 и R1-11 вызывало снижение ВГД продолжительностью не менее 24 часов с силой 8-30%.

**Заключение.** Все четыре испытуемые соединения на «каолиновой модели» глаукомы обладают большей офтальмогипотензивной активностью, чем в случае их применения у интактных животных. В сравнении с дорзоламидом R1-4, R1-5 и R1-10 обладают примерно одинаковой с ним силой действия, но большей длительностью. Эффективность R1-11 сопоставима с дорзоламидом. На модели «адреналиновой глаукомы» три соединения (R1-4, R1-10 и R1-11) показали большую длительность терапевтического эффекта, чем дорзоламид, а R1-5 сравнимую с ним. Все испытуемые соединения показали большую терапевтическую эффективность, чем дорзоламид.

**Ключевые слова:** глаукома, внутриглазное давление, карбоангидраза, селективные ингибиторы карбоангидразы.

**OPHTHALMIC HYPOTENSIVE ACTIVITY OF NEW CARBONIC ANHYDRASE INHIBITORS FROM THE CLASS OF SULFONAMIDE DERIVATIVES****Khokhlov A. L.<sup>1</sup>, Tyushina A. N.<sup>2</sup>, Fedorov V. N.<sup>1</sup>, Korsakov M. K.<sup>2</sup>, Vdovichenko V. P.<sup>3</sup>, Shetnev A.A.<sup>2</sup>, Popova A.A.<sup>2</sup>**<sup>1</sup>Yaroslavl State Medical University, 5, Revolyutsionnaya St., 150000, Yaroslavl, Russia<sup>2</sup>M.V. Dorogov Pharmaceutical Technology Transfer Center, Yaroslavl State Pedagogical University named after K.D. Ushinsky, 11/2, Technoparkovaya St., 150030, Yaroslavl, Russia<sup>3</sup>Grodno State Medical University, 80, Gorky St., 230015, Grodno, Republic of Belarus*Abstract*

**Objective.** Search for antiglaucoma agents among selective inhibitors of carbonic anhydrase II from the class of sulfonamide derivatives in experimental models of glaucoma.

**Methods.** In this research were used 72 rabbits and 48 rats are for study 4 drugs (R1-4, R1-5, R1-10, R1-11). Intraocular pressure (IOP) determination was carried out on intact animals and on experimental models of glaucoma. The drug of comparison was dorzolamide.

**Results.** In intact rabbits, IOP reduction was provided by R1-4, R1-5 and R1-10. When elevated IOP was corrected in rabbits by administration of R1-4, R1-5 and R1-10, the reduction was correspondingly on 9-24% and this reduction continued for at least 24 hours. With the administration of P1-11, the reduction in IOP was 24-28% with a duration of action of 8 hours. With the development of “adrenaline glaucoma” in rats, the administration of P1-4, P1-10 and P1-11 caused a decrease in IOP by 8-30%, with a duration of action of at least 24 hours.

**Conclusion.** All four tested compounds in the “kaolin model” of glaucoma have greater ophthalmic hypotensive activity than when used in intact animals. Compared to dorzolamide, P1-4, P1-5 and P1-10 have approximately the same effect, but have a longer duration of action. The effectiveness of R1-11 is similar to the dorzolamide. In the model of adrenaline glaucoma, three compounds (R1-4, R1-10 and R1-11) had a longer duration of therapeutic effect than dorzolamide, and R1-5 was comparable to it. All tested compounds have greater or at least no less therapeutic efficacy than dorzolamide.

*Keywords:* glaucoma, intraocular pressure, carbonic anhydrase, selective carbonic anhydrase inhibitors.

## Введение

Глаукома – одна из наиболее важных причин нарушения функций органа зрения и необратимой слепоты. Глобальная распространённость глаукомы среди населения в возрасте 40-80 лет составляет 3,54%. Важное звено патогенеза глаукомы и ведущий симптом заболевания – повышение внутриглазного давления (ВГД).

С точки зрения терапии глаукомы воздействие на уровень ВГД является единственным модифицируемым фактором риска развития глаукомной оптиконейропатии [2,11]. Поскольку ВГД при открытоугольной глаукоме повышается медленно и постепенно по мере нарастания сопротивления оттоку внутриглазной жидкости (ВГЖ) и на начальном этапе болезни носит непостоянный характер, то это открывает терапевтические перспективы к его регулированию и возможной нормализации [6].

Ведущим направлением в терапии открытоугольной глаукомы является использование лекарственных средств, которые можно классифицировать как препараты первой и второй линии. Именно с препаратов первой линии (аналоги простагландинов и бета-блокаторы) и начинается лечение заболевания [7]. Препараты второй линии также могут иметь самостоятельное значение, но чаще всего их используют в качестве дополнительной терапии.

Одной из наиболее активной и безопасной группой лекарственных средств второй линии являются ингибиторы карбоангидразы, которые снижают ВГД за счёт снижения секреции внутриглазной жидкости в отростках цилиарного тела. Различают системные (ацетазоламид и метазоламид) и несистемные (дорзоламид и бринзоламид) препараты [1]. Первые более эффективны, но обладают выраженными побочными эффектами, вторые – более безопасны, но обладают меньшим терапевтическим действием, но и те и другие не имеют селективности по отношению к изоформам карбоангидразы, ответственным за образование ВГЖ. Прежде всего это карбоангидраза II типа (КА II), которой принадлежит наиболее важная роль в образовании ВГЖ [10]. Учитывая это, можно предположить, что селективные ингибиторы КА II могут быть и эффективными и, в то же время, безопасными лекарственными средствами.

Целью исследования явился поиск антиглаукоматозных средств среди селективных ингибиторов карбоангидразы II из класса производных сульфаниламидов с использованием экспериментальных моделей глаукомы.

## Методика

Синтез четырех селективных ингибиторов КА II типа был осуществлен в Центре трансфера фармацевтических технологий (ЦТФТ) им. М. В. Дорогова при Ярославском государственном педагогическом университете им. К. Д. Ушинского под руководством проф. М. К. Корсакова. Там же методами *in vitro* была определена фермент-блокирующая активность полученных соединений [8]. Структура синтезированных соединений представлена в табл. 1. Ингибирующая активность исследуемых вновь синтезированных ингибиторов карбоангидразы по отношению к КА II типа (исследование *in vitro*) в сравнении с ацетазоламидом представлена в табл. 2 [9], из которой видно, что у всех исследуемых веществ активность ингибирования КА II в 150-520 раз выше, чем у препарата сравнения.

Таблица 1. Структурная формула исследуемых селективных ингибиторов КАII

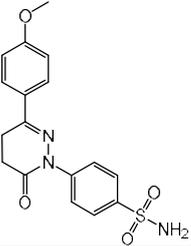
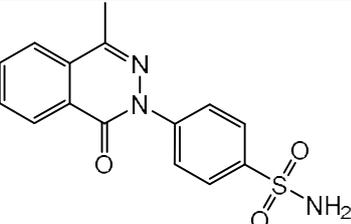
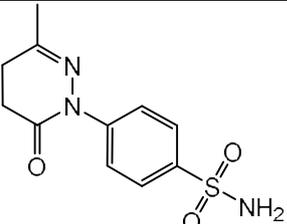
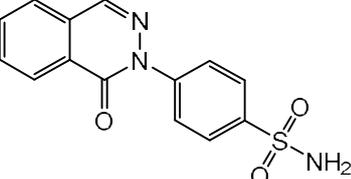
Лабораторное обозначение	Структурная формула	Наименование по ИЮПАК
R1-4		4-(3-(4-methoxyphenyl)-6-oxo-5,6-dihydropyridazin-1(4H)-yl) benzenesulfonamide
R1-5		4-(4-methyl-1-oxophthalazin-2(1H)-yl) benzenesulfonamide
R1-10		4-(3-methyl-6-oxo-5,6-dihydropyridazin-1(4H)-yl) benzenesulfonamide
R1-11		4-(1-oxophthalazin-2(1H)-yl) benzenesulfonamide

Таблица 2. Ингибирующая активность исследуемых вновь синтезированных ингибиторов карбоангидразы по отношению к КА II типа (исследования in vitro)

Соединения	Константа ингибирования $K_i$ , нмоль
R1-4	0,081
R1-5	0,033
R1-10	0,44
R1-11	0,23
Ацетазоламид	12,0

В экспериментах по исследованию влияния четырех селективных ИКА было использовано 72 кроликов-самцов породы советская шиншилла массой тела 3,0-3,3 кг и 48 белых беспородных крыс массой тела 220-250 г содержащихся при температуре  $22 \pm 2^\circ\text{C}$ , влажности  $55 \pm 5\%$  и 12/12 часовом световом цикле, доступ к пище и воде был предоставлен без ограничений. Все манипуляции на глазу кроликов проводились врачом-офтальмологом под общей анестезией телазолом. ВГД кроликов определялось с помощью ветеринарного тонометра «ТопоVet» (Icare, Финляндия) предназначенного для работы с мелкими домашними животными. Исследование одобрено независимым этическим комитетом федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Ярославский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ, протокол №6 от 14.09.2023 г.

Все кролики были подразделены на 2 группы по 36 животных: первая группа – интактные кролики, вторая группа – с моделируемой «каолиновой глаукомой»: введение 0,1 мл 2% взвеси мелкодисперсного каолина в переднюю камеру глаза. В данном случае механизм воспроизведения глаукомы основан на нарушении оттока из нее ВГЖ [5]. После введения каолина уровень ВГД у кроликов достоверно и устойчиво повышался в опытном глазе с 3-их по 30-е сутки с 12-15 до 25-54 мм рт.ст.. Каждая группа подразделялись на 6 малых подгрупп по 6 животных в каждой: 1-я – интактные животные или животные с моделируемой глаукомой без лечения (в глаз закапывали физиологический раствор), 2-я – контрольная (в глаз закапывали 2% дорзоламид – дорзоламид-оптик, ЗАО «Лекко», РФ), с 3-й по 6-ю группу – опытные (в глаз закапывали 1% суспензию испытуемых препаратов). Правый глаз животных был опытный, левый – контрольный. Все препараты вводили по 1 капле в правый глаз кроликов. Продолжительность эксперимента 24 часа.

У белых крыс воспроизводилась адреналиновая модель глаукомы. Экспериментальная модель глаукомы создавалась при помощи внутрибрюшинного введения 0,1% раствора адреналина гидрохлорида трижды в неделю, начиная с дозы 0,2 мг/кг и повышая ее на 0,1 мг/кг каждую последующую неделю до конца эксперимента. Стойкое повышение ВГД начиналось с 8-10 дня эксперимента. Выбор модели адреналин-индуцированной глаукомы обусловлен общим подходом к биологическим исследованиям в эксперименте, так как формируется характерный симптомокомплекс глаукомного процесса: повышение ВГД, дистрофические изменения трабекулярной зоны угла передней камеры, дегенерация ганглионарных клеток сетчатки, специфическая атрофия зрительного нерва [4].

Все животные были подразделены на 6 групп по 8 крыс в каждой: первая группа – контрольная (крысам в правый глаз закапывали физиологический раствор); крысам второй группы в правый глаз закапывали 2% суспензию дорзоламида; крысам с третьей по шестую группы в правый глаз закапывали 1% суспензию исследуемых соединений. Правый глаз животных был опытный, левый – контрольный. Все препараты вводили по 1 капле в правый глаз крыс. Продолжительность эксперимента 24 часа. И у крыс и у кроликов ВГД измерялось через 30 минут, 1 час, 2, 3, 4, 6, 8 и 24 часов после закапывания препаратов.

Результаты подвергались статистической обработке при помощи программы БИОСТАТИСТИКА. Количество определений каждого показателя в различных опытах составляло 6-10. Для межгрупповых сравнений использовался критерий t Стьюдента (при наличии нормального распределения) и непараметрический критерий Уилкоксона (при его отсутствии), для множественных сравнений использовался критерий Стьюдента с поправкой Бонферрони. Достоверность внутригрупповых различий определялась по парному критерию t Стьюдента. Различия считали достоверными при  $p < 0,05$  [2].

## Результаты исследования

В ходе проводимого эксперимента все испытуемые соединения вводились как интактным кроликам, так и животным с моделируемой глаукомой (у кроликов воспроизводилась «каолиновая» модель, а у крыс – «адреналиновая»). Сравнение офтальмогипотензивной активности новых ИКА проводилось как друг с другом, так и с группами плацебо и теми животными, которым вводили дорзоламид.

Как видно из таблиц 3-5, во всех группах плацебо (животным в правый глаз закапывали физиологический раствор) на протяжении всего 24-часового эксперимента уровень ВГД как в опытном, так и контрольном глазе существенно не отличался от исходного фона. При закапывании в глаз интактных кроликов дорзоламида достоверное падение ВГД в опытном глазе происходило в течение 60 минут и продолжалось не менее 8 часов с максимумом эффекта через 4 часа после закапывания. За это время сила офтальмогипотензивного действия колебалась между 6 и 24% от исходного фона ВГД животных. Поскольку системный эффект у дорзоламида отсутствует, то достоверных изменений ВГД в контрольном глазе не регистрировалось.

При использовании у интактных кроликов изучаемых соединений были получены следующие данные (табл. 3): достоверное снижение ВГД в опытном глазе при закапывании соединения R1-10 происходило в течение 30 минут, а R1-4 и R1-5 – в течение часа. Продолжительность офтальмогипотензивного эффекта всех трех соединений R1-4, R1-5 и R1-10 наблюдалась на протяжении 6 часов соответственно с максимумом эффекта через 2-4 часа после закапывания R1-4 и R1-5 и 0,5-3 часа при ведении R1-10. За это время сила офтальмогипотензивного действия колебалась между 9 и 21% у соединения R1-4, 11-15% у соединения R1-5 и 9-13% у соединения

R1-10. Соединения R1-11 на уровень ВГД у интактных кроликов достоверного влияния не оказывало.

Таблица 3. Влияние соединений В14-16 на уровень ВГД у интактных кроликов (n=6)

Препарат	Глаз	Регистрация ВГД у кроликов $M \pm m$ мм рт.ст.						
		исходное	60 мин.	2 ч.	4 ч.	6 ч.	8 ч.	24 ч.
Контроль	контроль	13,4±0,8	13,0±0,5	13,4±0,8	12,5±0,6	13,2±0,6	13,8±0,8	13,0±0,4
	опыт	12,2±0,2	11,9±0,5	11,0±1,0	11,0±0,6	11,8±0,2	12,2±0,2	11,8±0,6
Дорзоламид 2%	контроль	13,6±0,6	12,5±0,7	12,0±0,9	11,8±1,2	13,0±0,6	13,0±0,8	14,0±0,7
	опыт	12,4±0,2	10,3±0,7*	10,1±0,7*	9,5±0,8*	11,7±0,6*	12,0±0,6	12,5±0,3
R1-4	контроль	14,6±0,5	14,3±0,5	14,0±0,5	13,5±0,7*	13,4±0,7*	13,7±0,6*	14,2±0,7
	опыт	13,6±0,6	12,5±0,7*/*	11,2±0,2*/*	10,8±0,5*/*	11,9±0,5*/*	13,6±0,5	13,7±0,7
R1-5	контроль	13,8±0,7	14,2±1,1	14,5±0,9	14,5±0,9	14,1±0,4	14,1±0,3	14,4±0,8
	опыт	13,5±0,5	11,8±0,7*	11,7±0,5*/*	11,5±0,7*/*	12,3±0,8*	12,7±0,8	13,2±0,8
R1-10	контроль	14,3±0,4	14,3±0,6	14,2±0,7	14,2±0,9	13,2±0,6	14,7±0,6	14,5±0,8
	опыт	13,8±0,8	12,0±0,8*/*	13,2±0,8	12,5±0,7*	12,7±0,8*	13,3±0,8	14,5±0,8
R1-11	контроль	15,5±0,6	15,3±0,8	15,0±0,4	15,0±0,8	15,2±0,8	15,3±0,4	13,0±0,4
	опыт	15,2±0,6	15,0±1,1	14,7±1,1	14,8±0,6	14,8±0,6	15,3±0,4	15,2±0,6

Примечание: \* – достоверные отличия ВГД с исходными данными при  $p < 0,05$  в динамике на одной группе; \*\* – достоверные отличия ВГД при  $p < 0,05$  между опытным и контрольным глазом

При коррекции у кроликов повышенного ВГД (вследствие введения в переднюю камеру глаза каолина) достоверное его снижение в опытном глазе при введении дорзоламида происходило в течение 2 ч. и продолжалось до 8 ч. с максимумом эффекта через 6 ч. после закапывания. За это время сила офтальмогипотензивного действия колебалась между 5 и 21% от исходного фона ВГД животных. Достоверных изменений уровня ВГД на контрольном глазе не наблюдалось (табл. 4).

При введении соединения R1-4 достоверное снижение ВГД в опытном глазе происходило в течение 30 минут и продолжалось не более суток с максимумом эффекта на 8 ч. после закапывания. За это время сила офтальмогипотензивного действия колебалась между 9 и 22% от исходного фона ВГД животных. На фоне терапии «каолиновой глаукомы» соединение R1-5 вызывало достоверное офтальмогипотензивное действие в течение 30 минут и продолжительностью более 24 ч. с максимумом эффекта на 8 час, сила снижения ВГД была 11-24%. Соединение R1-10 начинало действовать также в течение получаса и с продолжительностью действия более 24 ч. Максимум офтальмогипотензивного эффекта наблюдалась к 8 часу, а его сила на протяжении всего действия колебалась в районе 9-23%. При закапывании в большой глаз соединения R1-11 начало снижения ВГД наступало в течение 2 часов и длительностью терапевтического эффекта не менее 8 часов и его максимумом на 3-6 ч. после применения R1-11. Сила его офтальмогипотензивного действия была 24-28% (табл. 4).

Таблица 4. Влияние соединений В14-16 на уровень ВГД ( $M \pm m$  мм рт.ст.) у кроликов (n=6) в условиях «каолиновой» глаукомы.

Препарат	Глаз	Регистрация ВГД у кроликов $M \pm m$ мм рт.ст.						
		Исходное	60 мин.	2 ч.	4 ч.	6 ч.	8 ч.	24 ч.
Контроль	Контроль	14,4±0,6	13,7±0,9	13,6±0,6	14,3±0,4	14,6±0,8	14,9±0,7	13,5±0,9
	Опыт	27,4±2,4	27,0±2,6	26,0±2,4	23,9±3,5	24,0±4,0	24,1±3,2	25,2±2,1
Дорзоламид 2%	Контроль	13,2±0,8	13,3±0,8	13,8±0,7	13,2±0,6	13,2±0,8	13,8±0,9	12,2±0,8
	Опыт	15,1±1,1	15,4±1,0	14,9±1,2	14,6±1,0	13,3±0,8	14,3±1,0	13,7±0,9
R1-4	Контроль	39,0±6,4	35,4±5,2*	34,0±6,5*	32,1±6,7*	31,3±6,2*	30,3±5,5*	34,0±6,9
	Опыт	14,3±0,6	14,0±0,6	13,3±1,0	13,0±0,9	13,1±0,8	13,6±1,2	14,3±1,4
R1-5	Контроль	30,0±4,4	26,1±4,4*	24,8±4,9	25,4±4,9*	25,6±4,2*	22,7±4,1*	24,1±4,8*
	Опыт	13,7±0,8	14,4±0,9	12,9±0,9	13,0±0,9	12,7±0,9	12,7±0,9	13,4±1,1
R1-10	Контроль	34,1±6,1	30,3±7,9*	28,4±6,6*	27,1±7,5*	26,7±6,6*	26,3±5,8*	27,9±6,6*
	Опыт	13,5±0,9	13,3±1,2	12,8±1,1	13,8±1,6	14,0±1,7	13,5±0,9	15,8±1,2*
R1-11	Контроль	32,5±4,5	27,2±5,0	24,6±6,0*	24,0±3,6*	23,3±5,0*	25,3±4,5*	30,0±5,8
	Опыт	35,5±5,5	30,5±7,5*	27,5±6,9*	27,4±7,9*	26,2±5,9*	25,0±6,4*	31,8±5,8

Примечание: \* – достоверные отличия ВГД с исходными данными при  $p < 0,05$  в динамике на одной группе

При развитии «адреналиновой глаукомы» у крыс в подгруппе дорзоламида ВГД достоверно повысилось в левом глазе на 38%, а в правом – на 47%, в подгруппах соединений R1-4, R1-5, R1-10 и R1-11 соответственно 39% и 47%, 27% и 26%, 27% и 39%, 43% и 27% (разница внутри подгруппы и между подгруппами не достоверна). Все препараты закапывались в правый (опытный) глаз. При введении дорзоламида начало его достоверного офтальмогипотензивного эффекта наблюдалось в течение первых 60 минут с длительностью более 8 часов при максимуме снижения на 3-4 час опыта; сила снижения ВГД составляла 17-22%. Однако на протяжении всего эксперимента регистрировалась достоверная разница в показателях ВГД по сравнению с периодом до введения адреналина. В контрольном глазе офтальмогипотензивный эффект отсутствовал (табл. 5).

При использовании соединения R1-4 начало эффекта на опытном глазе у крыс развивалось в течение 30 минут с продолжительностью более 24 часов и максимумом действия через 6 часов; сила снижения ВГД составляла 8-27%. На 6 часу эксперимента ВГД на опытном глазе достоверно не отличалось от интактного (до начала введения адреналина), то есть в течение 2-3 часов развивалась нормотензия. В контрольном глазе развитие офтальмогипотензивного эффекта наблюдалось в течение 3 часов с длительностью до суток и, максимумом снижения на 6 час; сила снижения ВГД была 12-23%; время нормотензии как на опытном глазе (табл. 5).

На фоне применения R1-5 начало эффекта на опытном глазе у крыс развивалось в течение 2 часов с продолжительностью не менее 8 часов и с максимумом действия на 6 час; сила снижения ВГД составляла 6-28%. Нормотензия наблюдалась в течение 2-6 часов. На контрольном глазе развитие офтальмогипотензивного эффекта не наблюдалось.

Соединение R1-10 способствовало снижению ВГД у крыс с «адреналиновой глаукомой» в течение 2 часов после приема. Длительность офтальмогипотензивного эффекта – более 24 часов с его максимумом на 4-8 часы опыта и с его силой снижения на 16-27%; время нормотензии с 2-х часов и до конца эксперимента. В контрольном глазе развитие офтальмогипотензивного эффекта наблюдалось через 4 часа после закапывания препарата с длительностью до 24 часов, максимумом снижения на 4-8 часы; сила эффекта 15-26%; нормотензия на контрольном наблюдалась с 4 часов и до конца эксперимента.

При введении соединения R1-11 ВГД у крыс достоверно снижалось в течение 4 часов. Длительность терапевтического эффекта была не менее 24 часов с его максимумом на 6 часов и с его силой снижения на 14-30%; время нормотензии с 6 часов и до конца эксперимента. В контрольном глазе развитие офтальмогипотензивного эффекта наблюдалось также через 4 часа с длительностью до 24 часов, с максимумом снижения на 6 часов и с силой эффекта 9-26%; нормотензия регистрировалась на 6 час эксперимента.

Таблица 5. Влияние соединений В14-16 на уровень ВГД ( $M \pm m$  мм рт.ст.) у белых крыс в условиях адреналин-индуцированной глаукомы при  $n=8$

Препарат	Глаз	Исходное	До лечения	30 мин.	2 ч.	4 ч.	8 ч.	24 ч.
Контроль	Контроль	6,5±0,2	9,8±0,6*	9,5±0,9*	9,3±0,7*	9,2±0,5*	9,3±0,7*	9,3±0,7*
	Опыт	6,8±0,4	8,7±0,5*	9,7±0,6*	9,2±0,4*	9,0±0,4*	9,0±0,9*	8,9±0,9*
Дорзоламид 2%	Контроль	7,2±0,5	9,9±0,7*	9,3±0,7*	9,0±0,7*	8,8±0,6*	9,2±0,5*	9,4±0,7*
	Опыт	6,8±0,3	10,1±0,6*	9,2±0,4*	8,3±0,7**	8,0±0,5**	8,4±0,9**	9,5±0,6*
R1-4	Контроль	7,5±0,5	10,4±0,8*	9,8±0,9*	9,8±0,9*	9,8±0,6*	8,4±0,6**	8,8±0,6**
	Опыт	7,0±0,4	10,3±0,7*	9,5±0,9**	9,7±0,8**	8,3±0,7**	8,2±0,7**	8,8±0,4**
R1-5	Контроль	7,3±0,4	9,3±0,4*	10,0±0,6*	8,8±0,6**	8,0±0,6	8,0±0,4**	8,3±0,4*
	Опыт	7,3±0,4	9,2±0,5*	9,5±0,9*	7,9±0,6**	8,0±0,6**	8,0±0,4**	8,3±0,4*
R1-10	Контроль	7,5±0,4	9,5±0,6*	9,5±0,7*	8,2±0,4**	8,0±0,7**	8,0±0,4**	8,2±0,4**
	Опыт	6,7±0,4	9,3±0,4*	9,3±0,6*	7,8±0,6**	7,0±0,6**	6,8±0,4**	7,3±0,4**
R1-11	Контроль	7,5±0,4	10,7±0,9*	11,0±0,8*	9,8±0,6*	9,7±0,7**	9,5±0,6**	9,0±0,6**
	Опыт	8,2±0,8	10,4±1,4*	11,2±0,9*	9,5±1,1*	8,9±0,4**	9,2±0,9**	8,5±0,4**

Примечание: \* – достоверные отличия ВГД с исходными данными до введения адреналина (от нормы) при  $p < 0,05$  в динамике на одной группе; \*\* – достоверные отличия ВГД с исходными данными после введения адреналина (после развития глаукомы) при  $p < 0,05$  в динамике на одной группе

## Обсуждение результатов исследования

Анализируя данные, полученные в ходе эксперимента, можно утверждать, что влияние дорзоламида на ВГД интактных животных и уровень его снижения при различных моделях глаукомы в целом схож и сопоставим с литературными данными по его клинической эффективности [5].

Все четыре испытуемые соединения при их использовании на «каолиновой модели» глаукомы обладают большей офтальмогипотензивной активностью, чем в случае их применения у интактных животных.

В сравнении с дорзоламидом на модели «каолиновой глаукомы» R1-4, R1-5 и R1-10 обладают большей длительностью действия при более раннем начале офтальмогипотензивного эффекта; их сила терапевтического действия в целом сопоставима с дорзоламидом. У соединения R1-11 начало времени снижения ВГД, его продолжительность и максимум действия сопоставимы с дорзоламидом.

На модели «адреналиновой глаукомы» три соединения (R1-4, R1-10 и R1-11) показали большую длительность терапевтического эффекта, чем дорзоламид (8 и 24 часа), а R1-4 сравнимую с ним. Кроме этого, в отличие от дорзоламида, все 4 соединения не просто достоверно снижали ВГД от исходно повышенного уровня, но и способствовали его нормализации до исходно здорового состояния (развитию нормотензии): наиболее активен в этом направлении был R1-10, затем следовал R1-11. Соединение R1-4 обладало более быстрым началом действия, чем дорзоламид (30 минут против 60 минут), а вещество R1-11 вызывало более мощный (+36%) офтальмогипотензивный эффект.

Анализ зависимости фармакологических эффектов от химического строения препаратов показал, что соединения с дигидропиридиновым радикалом (R1-4 и R1-10) показывают более продолжительную офтальмогипотензивную активность, чем соединения с оксофталазиновым радикалом (R1-5 и R1-11). А замена метильного радикала R1-10 на метоксифениловый у R1-4 не способствовала усилению терапевтических возможностей препаратов.

## Заключение

К настоящему времени глаукома является важнейшей причиной развития необратимой слепоты у человека. Повышение ВГД одновременно является как важнейшим звеном патогенеза заболевания, так и основной точкой приложения антиглаукоматозных средств, к которым относятся и ингибиторы карбоангидразы. Однако современные препараты ингибиторов карбоангидразы не имеют селективности по отношению к тем изоформам фермента, которые ответственны за образование ВГЖ, что во многом и определяет наличие у них наличие определенных побочных эффектов. Внедрение в медицинскую практику селективных блокаторов карбоангидраза II типа, которой принадлежит наиболее важная роль в образовании ВГЖ, позволит создать более эффективные и, в то же время, более безопасные лекарственные средства для лечения глаукомы.

В процессе проведенного эксперимента было изучено 4 перспективных соединения (R1-4, R1-5, R1-10, R1-11 данным исследований *in vitro*) из группы селективных блокаторов карбоангидраза II типа. На «каолиновой» (кролики) и «адреналиновой» (крысы) моделях глаукомы было показано, что все испытуемые соединения показали большую или по крайней мере не меньшую терапевтическую эффективность, чем дорзоламид. Также было показано, что соединения с дигидропиридиновым радикалом показывают более продолжительную офтальмогипотензивную активность, чем соединения с оксофталазиновым радикалом, а замена метильного радикала на метоксифениловый не способствовала усилению терапевтических возможностей исследуемых соединений. Из изученных соединений (R1-4, R1-5, R1-10 и R1-11) более эффективным и перспективным для дальнейших исследований является R1-10.

## Литература (references)

1. Гланц С. Медико-биологическая статистика. – М.: «Практика», 1998. – 459 с. [Glants, S. *Mediko-biologicheskaya statistika*. Medical and biological statistics. – Moscow: «Praktika», 1998. – 459 p. (in Russian)]
2. Еричев В.П., Хачатрян Г.К., Хомчик О.В. Современные направления в изучении патогенеза первичной глаукомы // Вестник офтальмологии. – 2021. – №5. – С. 268-274. [Erichiev V.P., Hachatryan G.K., Homchik O.V. *Vestnik oftal'mologii*. Bulletin of Ophthalmology. – 2021. – N5. – P. 268-274. (in Russian)]
3. Курышева Н.И. Ингибиторы карбоангидразы в лечении глаукомы. Обзор. Часть 1 // Офтальмология. – 2020. – №7. – С. 542-549. [Kuryшева N.I. *Oftal'mologiya*. Ophthalmology. – 2020. – N7. – P. 542-549. (in Russian)]
4. Михейцева И.Н. Моделирование глаукомы и адреналиновый стресс // Журнал клінічних та експериментальних медичних досліджень. – 2014. – №4. – С. 427-437. [Mihejceva I. N. *ZHurnal klinichnih ta eksperimental'nih medichnih doslidzhen'*. Journal of clinical and experimental medical research. – 2014. – N4. – P. 427-437. (in Russian)]
5. Пригожина А.Л. Патологическая анатомия и патогенез глаукомы. – М.: «Медицина», 1966. – С. 173-174. [Prigozhina A.L. *Patologicheskaya anatomiya i patogenez glaukomy*. Pathological anatomy and pathogenesis of glaucoma. – Moscow: «Meditsina», 1966. – P. 173-174. (in Russian)]
6. Doozandeh A, Yazdani A. Neuroprotection in glaucoma // Journal Ophthalmic&Vision Research. – 2016. – V.11, N2. – P. 209-220.
7. Katzung B.G. Basic & Clinical Pharmacology, 15th Ed. – McGraw-Hill, 2021. – 994 p.
8. Krasavin M., Korsakov M., Dorogov M. et al. Probing the 'bipolar' nature of the carbonic anhydrase active site: aromatic sulfonamides containing 1,3-oxazol-5-yl moiety as picomolar inhibitors of cytosolic CA I and CA II isoforms // European Journal of Medicinal Chemistry. – 2015. – V.28. – P. 334-347.
9. Krasavin M., Shetnev A., Sharonova T. et al. Heterocyclic periphery in the design of carbonic anhydrase inhibitors: 1,2,4-Oxadiazol-5-yl benzenesulfonamides as potent and selective inhibitors of cytosolic hCA II and membrane-bound hCA IX isoforms // Bioorganic Chemistry. – 2018. – V.76. – P. 88-97.
10. Supuran C.T., Scozzafava A., Ilies M.A., Briganti F. Carbonic anhydrase inhibitors: synthesis of sulfonamides incorporating 2,4,6-trisubstituted-pyridinium-ethylcarboxamido moieties possessing membrane-impermeability and in vivo selectivity for the membrane-bound (CA IV) versus the cytosolic (CA I and CA II) isozymes // Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry. – 2000. – V.15, N4. – P. 381-401.
11. Vernazza S., Tirendi S., Bassi A.M. et al. Neuroinflammation in Primary Open-Angle Glaucoma // Journal of Clinical Medicine. – 2020. – V.30, N9. – P. 3172.

## Информация об авторах

*Хохлов Александр Леонидович* – доктор медицинских наук, академик РАН, профессор, ректор Ярославского государственного медицинского университета, заведующий кафедрой клинической фармакологии и этики применения лекарств ЮНЕСКО. E-mail: al460935@yandex.ru

*Тюшина Алена Николаевна* – инженер-исследователь Центра трансфера фармацевтических технологий им. М.В. Дорогова Ярославского государственного педагогического университета им. К.Д. Ушинского. E-mail: denezhkina89@mail.ru

*Федоров Владимир Николаевич* – доктор медицинских наук, профессор, начальник научного отдела института фармации Ярославского государственного медицинского университета. E-mail: fedorov.vladimir@hotmail.com

*Корсаков Михаил Константинович* – доктор химических наук, профессор, директор Центр трансфера фармацевтических технологий им. М.В. Дорогова Ярославского государственного педагогического университета им. К.Д. Ушинского. E-mail: mkkors@mail.ru

*Вдовиченко Владимир Петрович* – кандидат медицинских наук, доцент, кафедра фармакологии Гродненского государственного медицинского университета. E-mail: vmariposa60@yahoo.com

*Шетнев Антон Андреевич* – кандидат химических наук, начальник отдела фармацевтической разработки Центра трансфера фармацевтических технологий им. М.В. Дорогова Ярославского государственного педагогического университета им. К.Д. Ушинского. E-mail: zlodeus@gmail.com

*Попова Анастасия Александровна* – инженер-исследователь Центра трансфера фармацевтических технологий им. М.В. Дорогова Ярославского государственного педагогического университета им. К.Д. Ушинского. E-mail: oftakit.popova@yandex.ru

Исследование поддержано Министерством здравоохранения Российской Федерации (государственное задание 1022051100011-8-3.1.5;3.2.17) «Разработка лекарственного препарата для лечения остроугольной глаукомы»).

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила 27.09.2024

Принята к печати 12.12.2024