

УДК 615.212:577.354.26

<https://doi.org/10.20538/1682-0363-2024-3-42-48>

Анальгетическая активность нового модулятора каннабиноидного CB₁-рецептора

Гуркин Н.В.^{1,2}, Быков В.В.^{1,2}, Быкова А.В.², Мотов В.С.², Ларченко В.В.^{1,2}, Ильина И.В.³, Хазанов В.А.², Волчо К.П.³, Салахутдинов Н.Ф.³, Венгеровский А.И.¹

¹ Сибирский государственный медицинский университет (СибГМУ)
Россия, 634050, г. Томск, Московский тракт, 2

² ООО «Инновационные фармакологические разработки» (ООО «Ифар»)
Россия, 634021, г. Томск, ул. Елизаровых, 79/4

³ Новосибирский институт органической химии им. Н.Н. Ворожцова Сибирского отделения Российской академии наук (НИОХ СО РАН)
Россия, 630090, г. Новосибирск, пр. Академика Лаврентьева, 9

РЕЗЮМЕ

Цель – изучить анальгетическую активность, влияние на двигательные функции и потенциальное ulcerогенное действие нового производного 2*H*-хромена – модулятора каннабиноидного CB₁-рецептора (шифр – CHR).

Материалы и методы. Анальгетическую активность соединения CHR изучали при введении в желудок мышам в эффективной дозе 5 мг/кг на моделях острой хемогенной боли (формалиновый тест), острой висцеральной боли (тест «уксусные корчи») и термической соматической боли (тесты «горячая пластина» и отдергивание хвоста от теплового излучения) в сравнении с действием трамадола, морфина или диклофенака натрия в дозах 20, 4 или 10 мг/кг соответственно. Влияние на двигательные функции соединения CHR при однократном введении в дозе 5 мг/кг в желудок мышам оценивали в тесте «открытое поле». Потенциальное ulcerогенное влияние соединения CHR в дозе 5 мг/кг при многократном введении в желудок крысам сравнивали с действием диклофенака натрия в дозе 10 мг/кг.

Результаты. В эксперименте с субплантарным введением формалина мышам производное 2*H*-хромена CHR уменьшало количество болевых реакций на 43–63% ($p < 0,05$). При внутрибрюшинном введении мышам уксусной кислоты оно снижало количество «корчей» на 50% и не уступало анальгетическому эффекту диклофенака натрия и трамадола. В тесте «горячая пластина» соединение CHR увеличивало латентное время до наступления болевой реакции на 34% ($p < 0,05$). В тесте отдергивания хвоста от теплового излучения увеличивало срок до появления термической боли на 32% ($p < 0,05$). Соединение CHR в эффективной дозе 5 мг/кг не изменяло двигательную активность мышей в тесте «открытое поле» и не вызывало образования эрозий и язв в слизистой оболочке желудка при многократном введении крысам.

Заключение. Производное 2*H*-хромена CHR в эффективной дозе 5 мг/кг оказывает выраженное анальгетическое действие при экспериментальной хемогенной, висцеральной и термической боли, по анальгетическому действию не уступает опиоидным анальгетикам трамадолу и морфину и нестероидному противовоспалительному средству диклофенаку натрия, использованном в эффективных дозах. Соединение CHR в эффективной дозе не тормозит двигательные функции и не обладает ulcerогенным влиянием.

Ключевые слова: производное 2*H*-хромена, анальгетическая активность, влияние на двигательные функции, потенциальное ulcerогенное действие, мышцы, крысы

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

✉ Гуркин Никита Вячеславович, preclin9_dep@iphar.ru

Источник финансирования. Исследование выполнено с привлечением собственных средств.

Соответствие принципам этики. Исследование одобрено локальными этическими комитетами СибГМУ (протокол № 20/23 от 08.12.2023) и ООО «Ифар» (протокол № 127/2022 от 14.02.2022).

Для цитирования: Гуркин Н.В., Быков В.В., Быкова А.В., Мотов В.С., Ларченко В.В., Ильина И.В., Хазанов В.А., Волчо К.П., Салахутдинов Н.Ф., Венгеровский А.И. Анальгетическая активность нового модулятора каннабиноидного CB₁-рецептора. *Бюллетень сибирской медицины*. 2024;23(3):42–48. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2024-3-42-48>.

Analgesic activity of a new cannabinoid CB₁ receptor modulator

Gurkin N.V.^{1,2}, Bykov V.V.^{1,2}, Bykova A.V.², Motov V.S.², Larchenko V.V.^{1,2}, Il'ina I.V.³, Khazanov V.A.², Volcho K.P.³, Salakhutdinov N.F.³, Vengerovskii A.I.¹

¹ Siberian State Medical University

2, Moscow Trakt, Tomsk, 634050, Russian Federation

² Innovative Pharmacology Research LLC (IPHAR LLC)

79/4, Elizarovykh Str., Tomsk, 634021, Russian Federation

³ Novosibirsk Institute of Organic Chemistry, Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences

9, Akademika Lavrentjeva Av., Novosibirsk, 630090, Russian Federation

ABSTRACT

Aim. To study the analgesic activity, the effect on motor functions, and the potential ulcerogenic effect of a new 2*H*-chromene derivative, a cannabinoid CB₁ receptor modulator (code name – CHR).

Materials and methods. The analgesic activity of the CHR compound was studied when injected intragastrically at an effective dose of 5 mg / kg in mouse models of acute chemogenic pain (formalin test), acute visceral pain (the acetic acid-induced writhing test), and thermal nociception (hot plate test and tail-flick test). It was compared to the effect of tramadol and morphine or diclofenac sodium at doses of 20, 4 or 10 mg / kg, respectively. The effect of a single intragastric injection of the CHR compound at a dose of 5 mg / kg on motor activity was evaluated in the open field test. The potential ulcerogenic effect of the CHR compound at a dose of 5 mg / kg with repeated intragastric administration was compared with the effect of diclofenac sodium at a dose of 10 mg / kg.

Results. With subplantar administration of formalin to mice, the 2*H*-chromene derivative reduced the number of pain reactions by 43–63% ($p < 0.05$). With intraperitoneal administration of acetic acid to mice, it reduced the number of writhing responses by 50% and had the same analgesic effect as diclofenac sodium and tramadol. In the hot plate test, the CHR compound increased the latency time to painful stimuli by 34% ($p < 0.05$). In the tail-flick test, it increased the latency time to painful thermal sensations by 32% ($p < 0.05$). The CHR compound at an effective dose of 5 mg / kg did not change the motor activity of mice in the open field test and did not cause the formation of erosions and ulcers in the gastric mucosa when administered repeatedly to rats.

Conclusion. The 2*H*-chromene derivative CHR at an effective dose of 5 mg / kg has a pronounced analgesic effect in mouse models of chemogenic, visceral, and thermal pain, which is as strong as that of tramadol, morphine, and diclofenac sodium used at effective doses. The CHR compound at an effective dose does not inhibit motor functions and does not have an ulcerogenic effect.

Keywords: 2*H*-chromene derivative, analgesic activity, effect on motor functions, potential ulcerogenic effect, mice, rats

Conflict of interest. The authors declare the absence of obvious and potential conflict of interest related to the publication of this article.

Source of financing. The study was carried out using the authors' own funds.

Conformity with the principles of ethics. The study was approved by the local Ethics Committee at Siberian State Medical University (Protocol No. 20/23 of 08.12.2023) and IPHAR LLC (Protocol No. 127 /2022 of 14.02.2022).

For citation: Gurkin N.V., Bykov V.V., Bykova A.V., Motov V.S., Larchenko V.V., P'ina I.V., Khazanov V.A., Volcho K.P., Salakhutdinov N.F., Vengerovskii A.I. Analgesic activity of a new cannabinoid CB₁ receptor modulator. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2024;23(3):42–48. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2024-3-42-48>.

ВВЕДЕНИЕ

Каннабиноиды – группа природных и синтетических соединений с выраженным анальгетическим действием. Они активируют CB₁-рецепторы в спинальных ганглиях, задних рогах спинного мозга, большом ядре шва, центральном сером веществе, лимбической системе и коре больших полушарий [1–3]. При активации метаботропных ассоциированных с G_i-белком пресинаптических CB₁-рецепторов тормозится продукция цАМФ, снижается проницаемость потенциал-зависимых кальциевых каналов, открываются каналы для выхода из нейронов ионов калия [4]. Развивающаяся гиперполяризация препятствует выделению глутаминовой кислоты и ее участию в передаче болевых потенциалов [1, 5]. Применение каннабиноидов как анальгетиков ограничено из-за их психотропных свойств, в частности риска развития катаlepsии и лекарственной зависимости [2, 6].

Среди производных 2H-хромена наиболее выраженной анальгетической активностью обладает модулятор каннабиноидных CB₁-рецепторов, обозначенный шифром CHR [7, 8]. Соединение CHR имеет хроменовую структуру, характерную для каннабихромена. Этот каннабиноид обладает анальгетическими и противовоспалительными свойствами [9].

Цель работы – изучить анальгетическую активность, влияние на двигательные функции и потенциальное ulcerогенное действие нового производного 2H-хромена – модулятора каннабиноидного CB₁-рецептора (шифр – CHR).

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Производное 2H-хромена представляет собой (2*R*,4*aR*,7*R*,8*aR*)-4,7-диметил-2-(тиофен-2-ил)октагидро-2H-хромен-4-ол (рис. 1). Оно синтезировано в ФГБУН НИОХ СО РАН (г. Новосибирск) [7].

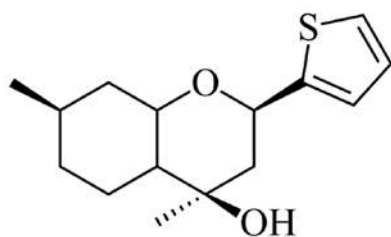


Рис. 1. Структурная формула соединения CHR

Эксперименты выполняли в испытательном центре ООО «Инновационные фармакологические разработки» (ООО «Ифар», г. Томск, Россия) на свободных от патогенной микрофлоры 96 мышьях самцах стока CD-1 и 15 крысах самцах стока Sprague Dawley. Животных содержали в стандартных пластиковых клетках фирмы VELAZ (Чехия) при температуре воздуха 20–23 °С, влажности не более 50%, воздухообмене (вытяжка : приток) 8 : 10, световом режиме (день : ночь) 1 : 1. Содержание животных и уход за ними осуществляли в соответствии с правилами Европейской конвенции по защите позвоночных животных (Директива 2010/63/EU). Исследование проведено с соблюдением принципов и правил надлежащей лабораторной практики, одобрено этическими комитетами Сибирского государственного медицинского университета (протокол 20/23 от 08.12.2023) и ООО «Ифар» (протокол 127/2022 от 14.02.2022).

Во всех экспериментах соединение CHR в эффективной дозе 5 мг/кг вводили в желудок животным за 1 ч до воздействия агентов, вызывающих боль. Эффективная доза установлена в предварительно проведенных поисковых экспериментах. Соединение CHR растворяли в 2%-м водном растворе твин-80 (neoFroxx GmbH, Германия). Контрольные животные получали этот растворитель по схеме, аналогичной схеме введения соединения CHR. В Российской Федерации не зарегистрированы анальгетики группы каннабиноидов, поэтому в качестве препаратов сравнения использовали наиболее часто назначаемые анальгетики для купирования боли различной интенсивности – опиоидные анальгетики трамадол в дозе 20 мг/кг [10] и морфин в дозе 4 мг/кг (оба – «Московский эндокринный завод», г. Москва, Россия) [11], а также нестероидное противовоспалительное средство диклофенак натрия в дозе 10 мг/кг («Хемофарм», Сербия) [12, 13]. Трамадол и диклофенак натрия в водном растворе вводили животным в желудок, морфин в изотоническом растворе натрия хлорида – подкожно. Животных выводили из экспериментов цервикальной дислокацией (мыши) и в камере, заполненной углекислым газом (крысы).

Формалиновый тест. Мышам (четыре группы по шесть животных) вводили 0,02 мл 0,5%-го водного раствора формалина (Sigma-Aldrich, США) под

плантарный апоневроз задней конечности. В течение 60 мин фиксировали болевую реакцию по количеству полилизаний и потряхиваний поврежденной задней лапки. В первые 10 мин развивалась острая боль (фаза I), обусловленная прямой активацией ноцицепторов аллогенами, в последующие 50 мин – тоническая боль (фаза II), вызванная воспалением. Через 60 мин животных выводили из эксперимента, измеряли массу лапки, отрезанной по голеностопному суставу [14].

Тест «уксусные корчи». Мышам (четыре группы по шесть животных) вводили внутривенно 0,75%-й водный раствор уксусной кислоты (Sigma-Aldrich, США) в объеме 0,1 мл на 10 г массы тела. В течение 20 мин оценивали количество сокращений брюшных мышц («корчей») и срок до наступления первой «корчи» [14].

Тест «горячая пластина». Мышей (три группы по шесть животных) помещали на нагретую до 55 ± 1 °С металлическую поверхность (термостол НWT-75, Россия). Измеряли время до наступления первой болевой реакции, регистрируемой по отдергиванию и облизыванию лапок. Мыши находились на горячей пластине не более 1 мин во избежание травмирования [14].

Тест отдергивания хвоста от теплового излучения. Хвост мышей (три группы по шесть животных) помещали под тепловое излучение альгезиметра лабораторного (Hugo Sachs Elektronik, Германия). Измеряли время до отдергивания хвоста [14].

Влияние соединения CHR на двигательные функции мышей изучали в тесте «открытое поле» (две группы по шесть животных). Мышам вводили соединение CHR в дозе 5 мг/кг. Через 1 ч после введения оценивали двигательную активность с помощью инфракрасного актиметра LE 8811 и программы Actitrack (Panlab, Испания) [14].

Для исследования потенциального ulcerогенного действия интактным крысам (три группы по пять особей) четырехкратно с интервалом 24 ч вводили в желудок соединение CHR в дозе 5 мг/кг или диклофенак натрия в дозе 10 мг/кг. Через 3 ч после последнего введения животных выводили из эксперимента и оценивали состояние слизистой оболочки желудка с помощью микроскопа стереоскопического («На-

блюдательные приборы», г. Санкт-Петербург, Россия) при $\times 10$. Степень поражения слизистой оболочки характеризовали в баллах: 0 – отсутствие повреждений, 0,5 – локализованная гиперемия слизистой оболочки, 1 – генерализованная гиперемия слизистой оболочки, охватывающая большую часть (более 50%) или всю слизистую оболочку желудка, 2 – наличие до трех кровоизлияний без эрозивных повреждений, 3 – наличие более трех кровоизлияний или эрозивных повреждений, 4 – наличие более трех эрозивных повреждений или не более двух язвенных поражений, 5 – наличие более двух язвенных поражений, тотальное истончение слизистой оболочки желудка [14].

Результаты обрабатывали статистически с помощью программы Statistica 8.0 (StatSoft, США). Согласно критерию Шапиро – Уилка, данные не подчинялись закону нормального распределения и представлены в виде медианы и интерквартильного размаха $Me (Q_1; Q_3)$. Размеры выборок являются минимально достаточными для статистической обработки и не противоречат этическим принципам «3R» [15]. Статистическую значимость различий между показателями групп оценивали по критерию Краскела – Уоллиса с последующим апостериорным попарным сравнением с помощью критерия Манна – Уитни. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В формалиновом тесте производное 2H-хромена CHR в дозе 5 мг/кг уменьшало количество полилизаний и потряхиваний поврежденной задней лапки мышей в фазе острой боли (реакция на аллоген) на 43%, в фазе тонической воспалительной боли – на 63% ($p < 0,05$, табл. 1). Эффекты вещества CHR были не слабее, чем действие морфина в дозе 4 мг/кг и трамадола в дозе 20 мг/кг ($p > 0,05$). Эти опиоидные анальгетики снижали количество болевых реакций в обеих фазах на 47–83%. Масса конечностей мышей, получавших соединение CHR, составляла 45 (36; 55) мг и не отличалась от массы у мышей, получавших твин-80 (47 (38; 49) мг). Это означает, что анальгетическое действие производного 2H-хромена CHR не связано с противовоспалительным влиянием.

Таблица 1

Количество реакций на боль в формалиновом тесте при введении соединения CHR (5 мг/кг), трамадола (20 мг/кг) и морфина (4 мг/кг) в желудок мышам, $Me (Q_1; Q_3)$, $n = 6$				
Количество реакций на боль	2%-й водный раствор твин-80 (контроль)	Соединение CHR	Трамадол	Морфин
Фаза острой боли	54 (52; 56)	30 (26; 34)*	32 (24; 38)*	26 (24; 28)*
Фаза тонической боли	24 (20; 25)	9 (5; 13)*	4 (3; 5)*	2 (1; 7)*

* здесь и в табл. 2: $p < 0,05$ по сравнению с показателями контроля.

На модели висцеральной боли «уксусные корчи» производное 2H-хромена CHR проявляло анальгетический эффект, сопоставимый с действием диклофенака натрия и трамадола ($p < 0,05$, табл. 2). Соединение CHR уменьшало количество «корчей» на 50%, диклофенак натрия и трамадол – на 52 и 56% соответственно. При этом вещество CHR не влияло на срок до наступления первой «корчи» и не повышало болевой порог.

Таблица 2

Анальгетическая активность в тесте «уксусные корчи» соединения CHR (5 мг/кг), диклофенака натрия (10 мг/кг) и трамадола (20 мг/кг) при введении в желудок мышам, $Me (Q_1; Q_3), n = 6$				
Показатель	2%-й водный раствор твин-80 (контроль)	Соединение CHR	Диклофенак натрия	Трамадол
Время до появления первой «корчи», с	330 (315; 332)	507 (505; 508)	665 (660; 669)*	326 (316; 331)
Количество «корчей»	22 (21; 23)	12 (10; 13)*	11 (8; 15)*	11 (8; 14)*

В тесте «горячая пластина» соединение CHR в дозе 5 мг/кг удлиняло латентный период до наступления болевой реакции на 34% ($p < 0,05$), трамадол в дозе 20 мг/кг увеличивал данный показатель на 49% ($p < 0,05$). Анальгетическая активность CHR в дозе 5 мг/кг была сопоставима с эффектом трамадола ($p > 0,05$, рис. 2).

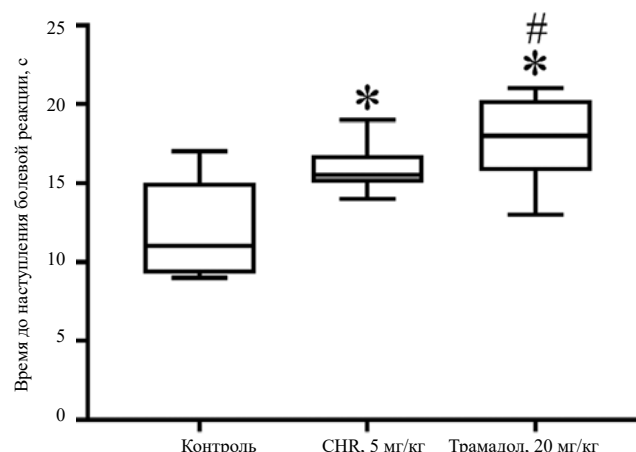


Рис. 2. Латентный период до появления болевой реакции в тесте «горячая пластина» при введении в желудок мышам соединения CHR и трамадола. * различия с показателем при введении твин-80 (контроль), $p < 0,05$, # различия с показателем животных, получавших соединение CHR, $p > 0,05$

Соединение CHR в дозе 5 мг/кг удлиняло в 1,3 раза, трамадол в дозе 20 мг/кг увеличивал вдвое время до отдергивания хвоста мышей от теплового излучения. Эти показатели отличались от показателя контроля при введении твин-80 ($p < 0,05$). Анальгетический эффект производного 2H-хромена на данной модели был выражен слабее, чем действие трамадола ($p < 0,05$).

Показатели двигательной активности мышей, получавших соединение CHR в дозе 5 мг/кг, сопоставимы с показателями животных контрольной группы, получавших растворитель — твин-80 ($p > 0,05$, табл. 3). Анальгетик CHR в эффективной дозе не влиял на поведение животных в тесте «открытое поле».

Таблица 3

Влияние соединения CHR (5 мг/кг) на двигательную активность мышей в тесте «открытое поле», $Me (Q_1; Q_3), n = 6$		
Показатель	2-й водный раствор твин-80 (контроль)	Соединение CHR
Количество движений	146 (119; 147)	131 (110; 153)
Средняя скорость движений, см/с	1 (0; 1)	1 (1; 2)
Общее пройденное расстояние, см	54 (34; 59)	66 (35; 77)
Количество стоек	2 (0; 4)	5 (5; 6)

Нестероидные противовоспалительные и анальгетические средства, особенно неселективные ингибиторы циклооксигеназы, оказывают ulcerогенное действие. Представляло интерес изучить влияние нового производного 2H-хромена со свойствами нестероидного анальгетика на слизистую оболочку желудка. Многократное введение вещества CHR не сопровождалось появлением гиперемии, эрозий и язв желудка, степень повреждения составляла 1 (1; 1) балл и не отличалась от степени повреждения в контроле ($p > 0,05$). После многократного введения диклофенака натрия в дозе 10 мг/кг слизистая желудка истончалась, в ней определялись тотальная гиперемия, множественные эрозии и язвы, степень повреждения составляла 5 (5; 5) баллов ($p < 0,05$). Соединение CHR при многократном введении в желудок в эффективной дозе не обладает ulcerогенной активностью и, вероятно, не ингибирует циклооксигеназу-1 [16].

Производное 2H-хромена CHR проявляет высокую анальгетическую активность на моделях хемогенной боли, вызванной формалином и уксусной кислотой. В формалиновом тесте анальгетик в равной степени уменьшает количество болевых реакций

в острой и воспалительной фазах боли без влияния на воспаление. Можно предположить, что соединение CHR активирует СВ₁-рецепторы и вызывает гиперполяризацию болевых афферентов спинальных и супраспинальных структур [9].

На моделях термической соматической боли вещество CHR проявляло большую анальгетическую активность в тесте «горячая пластина», когда в болевом ответе участвуют преимущественно супраспинальные структуры – большое ядро шва, центральное серое вещество, лимбическая система и кора больших полушарий [14]. На модели отдергивания хвоста болевой ответ связан с активацией преимущественно спинальных ганглиев и задних рогов спинного мозга, поэтому эффект вещества CHR был выражен слабее [14]. В механизмы анальгетической активности соединения CHR наибольший вклад вносит активация СВ₁-рецепторов супраспинальных структур.

По данным исследований *in vitro*, соединение CHR прямо не связывается с каннабиноидными рецепторами и не влияет на активность ферментов метаболизма эндогенных каннабиноидов, хотя его анальгетическая активность устраняется антагонистом СВ₁-рецепторов римонабантом [17]. Это указывает на способность соединения CHR активировать СВ₁-рецепторы опосредованно. Один из вероятных механизмов – связывание с аллостерическим сайтом СВ₁-рецепторов, что изменяет их конформацию и повышает аффинитет к эндогенным каннабиноидам – анандамиду и 2-арахидонилглицеролу [18, 19]. В отличие от диклофенака натрия производное 2H-хромена CHR не оказывает ulcerогенного действия, характерного для нестероидных противовоспалительных средств. Оно также не влияет на двигательную активность животных.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящем исследовании продемонстрирована анальгетическая активность производного 2H-хромена CHR на различных экспериментальных моделях боли. Анальгетический эффект соединения CHR на моделях хемогенной боли и в тесте «горячая пластина» не уступает эффектам трамадола, морфина и диклофенака натрия. Предполагаемый механизм действия соединения CHR – модуляция аллостерического сайта СВ₁-рецепторов, которая приводит к повышению их аффинитета к эндоканнабиноидам. Изучаемый анальгетик не повреждает слизистую оболочку желудка и не тормозит двигательную активность животных. Производное 2H-хромена CHR перспективно как средство фармакотерапии болевых синдромов.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Fine P.G., Rosenfeld M.J. The endocannabinoid system, cannabinoids, and pain. *Rambam. Maimonides Med. J.* 2013;4(4):e0022. DOI: 10.5041/RMMJ.10129.
2. Hill K.P., Palastro M.D., Johnson B., Ditre J.W. Cannabis and Pain: A Clinical Review. *Cannabis Cannabinoid Res.* 2017;2(1):96–104. DOI: 10.1089/can.2017.0017.
3. Maldonado R., Baños J.E., Cabañero D. The endocannabinoid system and neuropathic pain. *Pain.* 2016;157(Suppl.1):S23–S32. DOI: 10.1097/j.pain.0000000000000428.
4. Howlett A.C. Cannabinoid receptor signaling. *Handb. Exp. Pharmacol.* 2005;168:53–79. DOI: 10.1007/3-540-26573-2_2.
5. Tamba B.I., Stanciu G.D., Uritu C.M., Rezus E., Stefanescu R., Mihai C.T. et al. Challenges and opportunities in preclinical research of synthetic cannabinoids for pain therapy. *Medicina (Kaunas).* 2020;56(1):24. DOI: 10.3390/medicina56010024.
6. Shohami E., Horowitz M. Cannabinoids in health and disease. *J. Basic Clin. Physiol. Pharmacol.* 2016;27(3):175–179. DOI: 10.1515/jbcepp-2016-0045.
7. Nazimova E., Pavlova A., Mikhailchenko O., Il'ina I., Korchagina D., Tolstikova T. et al. Discovery of highly potent analgesic activity of isopulegol-derived (2R,4aR,7R,8aR)-4,7-dimethyl-2-(thiophen-2-yl)octahydro-2H-chromen-4-ol. *Med. Chem. Res.* 2016;25:1369–1383. DOI: 10.1007/s00044-016-1573-3.
8. Хаид Е.В., Павлова А.В., Михальченко О.С., Корчагина Д.В., Толстикова Т.Г., Волчо К.П., Хазанов В.А., Салахутдинов Н.Ф., изобретатели; Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Новосибирский институт органической химии им. Н.Н. Ворожцова Сибирского отделения Российской академии наук (НИОХ СО РАН), Общество с ограниченной ответственностью «Леофорс» (ООО «Леофорс»), правопреемники. Производные 2H-хромена в качестве анальгезирующих средств. Патент Российской Федерации RU 2555361. 10 июля 2015 г. РФ.
9. Zagožen M., Čerenak A., Kreft S. Cannabigerol and cannabichromene in *Cannabis sativa* L. *Acta Pharm.* 2020;71(3):355–364. DOI: 10.2478/acph-2021-0021.
10. Bandapati S., Podila K.S., Yadala V.R. Comparative study of anti-nociceptive effect of venlafaxine with tramadol by tail-flick test in animal model of mice. *Natl. J. Physiol. Pharm. Pharmacol.* 2021;11(06):633–637. DOI: 10.5455/njp.p.2021.11.11307202001022021.
11. Saddi G.M., Abbott F.V. The formalin test in the mouse: a parametric analysis of scoring properties. *Pain.* 2000;89(1):53–63. DOI: 10.1016/S0304-3959(00)00348-1.
12. Goswami S.K., Rand A.A., Wan D., Yang J., Inceoglu B., Thomas M., Morisseau C., Yang G.Y., Hammock B.D. Pharmacological inhibition of soluble epoxide hydrolase or genetic deletion reduces diclofenac-induced gastric ulcers. *Life Sci.* 2017;180:114–122. DOI: 10.1016/j.lfs.2017.05.018.
13. Santos L.H., Feres C.A., Melo F.H., Coelho M.M., Nothenberg M.S., Oga S., Tagliati C.A. Anti-inflammatory, antinociceptive and ulcerogenic activity of a zinc-diclofenac complex in rats. *Braz. J. Med. Biol. Res.* 2004;37(8):1205–1213. DOI: 10.1590/S0100-879X2004000800011.

14. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств под ред. А.Н. Миронова. М.: Гриф и К, 2013:944.
15. Russell W.M.N., Bunch R.L. The principles of humane experimental technique. London: Methuen, 1959:258.
16. Takeuchi K. Pathogenesis of NSAID-induced gastric damage: importance of cyclooxygenase inhibition and gastric hypermotility. *World J. Gastroenterol.* 2012;18(18):2147–2160. DOI: 10.3748/wjg.v18.i18.2147.
17. Li-Zhulanov N.S., Пина I.V., Chicca A., Schenker P., Patrusheva O.S., Nazimova E.V. et al. Effect of chiral polyhydrochromenes on cannabinoid system. *Med. Chem. Res.* 2019;28:450–464. DOI: 10.1007/s00044-019-02294-9.
18. Lu D., Immadi S.S., Wu Z., Kendall D.A. Translational potential of allosteric modulators targeting the cannabinoid CB1 receptor. *Acta Pharmacol. Sin.* 2019;40(3):324–335. DOI: 10.1038/s41401-018-0164-x.
19. Mielnik C.A., Lam V.M., Ross R.A. CB₁ allosteric modulators and their therapeutic potential in CNS disorders. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry.* 2021;106:110163. DOI: 10.1016/j.pnpbp.2020.110163.

Вклад авторов

Быков В.В., Ларченко В.В. – разработка концепции и дизайна. Гуркин Н.В., Быкова А.В., Мотов В.С. – выполнение экспериментальной части исследования, анализ и интерпретация данных. Ильина И.В., Волчо К.П., Салахутдинов Н.Ф. – химический синтез соединения CHR. Хазанов В.А. – обоснование рукописи, проверка критически важного интеллектуального содержания. Венгеровский А.И. – окончательное редактирование и утверждение рукописи для публикации.

Информация об авторах

Гуркин Никита Вячеславович – аспирант, кафедра фармакологии, СибГМУ; мл. науч. сотрудник, отдел фармакологических исследований, ООО «Ифар», г. Томск, preclin9_dep@iphar.ru, <https://orcid.org/0000-0002-1481-0421>

Быков Владимир Валерьевич – канд. мед. наук, ст. преподаватель, кафедра фармакологии, СибГМУ; начальник отдела фармакологических исследований, ООО «Ифар», г. Томск, preclin5_dep@iphar.ru, <http://orcid.org/0000-0002-5145-2184>

Быкова Арина Владимировна – канд. биол. наук, ст. науч. сотрудник, отдел фармакологических исследований, ООО «Ифар», г. Томск, preclin7_dep@iphar.ru, <http://orcid.org/0000-0002-8495-8560>

Мотов Валерий Сергеевич – канд. биол. наук, ст. науч. сотрудник, отдел фармакологических исследований, ООО «Ифар», г. Томск, preclin13_dep@iphar.ru, <http://orcid.org/0000-0002-0197-7521>

Ларченко Валентин Владимирович – канд. мед. наук, доцент, кафедра пропедевтики внутренних болезней с курсом терапии педиатрического факультета, СибГМУ; зам. генерального директора по клинической работе, начальник медицинского отдела, ООО «Ифар», г. Томск, clin_dep@iphar.ru, <http://orcid.org/0000-0003-1884-3164>

Ильина Ирина Викторовна – канд. хим. наук, ст. науч. сотрудник, лаборатория физиологически активных веществ, НИОХ СО РАН, г. Новосибирск, ilyina@nioch.nsc.ru, <https://orcid.org/0009-0006-7878-5305>

Хазанов Вениамин Абрамович – д-р мед. наук, профессор, ген. директор ООО «Ифар», г. Томск, gen_dir@iphar.ru, <http://orcid.org/0000-0002-8833-785X>

Волчо Константин Петрович – д-р хим. наук, профессор, профессор РАН, гл. науч. сотрудник, лаборатория физиологически активных веществ, НИОХ СО РАН, г. Новосибирск, volcho@nioch.nsc.ru, <https://orcid.org/0000-0002-4083-9324>

Салахутдинов Нариман Фаридович – член-корр. РАН, д-р хим. наук, профессор, руководитель отдела медицинской химии, зав. лабораторией физиологически активных веществ, НИОХ СО РАН, г. Новосибирск, anvar@nioch.nsc.ru, <https://orcid.org/0000-0001-8512-4309>

Венгеровский Александр Исаакович – д-р мед. наук, профессор кафедры фармакологии СибГМУ, г. Томск, pharm-sibgmu@rambler.ru, <http://orcid.org/0000-0001-5094-3742>

✉ Гуркин Никита Вячеславович, preclin9_dep@iphar.ru

Поступила в редакцию 21.02.2024;
одобрена после рецензирования 15.04.2024;
принята к публикации 25.04.2024