

В. И. ПАВЛОВСКИЙ<sup>1</sup>, О. В. ЦИМБАЛЮК<sup>2</sup>, В. С. МАРТЫНЮК<sup>2</sup>,  
Т. А. КАБАНОВА<sup>1</sup>, Е. А. СЕМЕНИШИНА<sup>1</sup>, Е. И. ХАЛИМОВА<sup>1</sup>,  
С. А. АНДРОНАТИ<sup>1</sup>

## АНАЛГЕТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА И ВОЗМОЖНЫЕ МЕХАНИЗМЫ ДЕЙСТВИЯ 3-ЗАМЕЩЕННЫХ ПРОИЗВОДНЫХ 1,4-БЕНЗОДИАЗЕПИНОВ

Поступила 27.08.13

В экспериментах на мышах исследовали анальгетическую активность ряда синтезированных в нашей лаборатории 3-замещенных производных 1,4-бензодиазепинов, в том числе 3-пропокси-7-бром-5-(2'-хлор)фенил-1,2-дигидро-3Н-1,4-бензодиазепин-2-она (соединение 6). Данное соединение продемонстрировало выраженные противовоспалительные и антиноцицептивные свойства. Об этом свидетельствовали результаты теста уксуснокислотных «корчей» (индукции висцеральной боли у мышей), теста с каррагинановым отеком конечности у крыс и формалинового теста на мышцах. На многоклеточных препаратах кольцевых гладких мышц фундального отдела желудка крыс была установлена величина аффинности данного соединения 6 ( $pK_b = 6.41$ ); величина наклона графика Шилда позволяет полагать, что механизм ингибирования указанным агентом брадикининовых (БК-) рецепторов является в основном конкурентным. Таким образом, соединение 6 можно рассматривать как перспективную основу для разработки и создания фармакологических препаратов-антагонистов БК-рецепторов, которые найдут применение в клинике.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** 3-замещенные 1,4-бензодиазепины, анальгезия, гладкие мышцы желудка, отек, тензометрические исследования, брадикининовые (БК-) рецепторы.

### ВВЕДЕНИЕ

Разработка методов профилактики и лечения заболеваний, связанных с развитием острой и хронической боли, представляет собой важную медико-биологическую задачу. Ее решение связано, в первую очередь, с поиском высокоактивных и безопасных анальгетиков. Опубликованные в литературе экспериментальные данные свидетельствуют о выявлении анальгетических свойств как у ряда известных препаратов [1], так и у новых соединений – производных класса 1,4-бензодиазепинов [2, 3]. Некоторые представители этого класса, замещенные по третьему положению, проявляют значительную анальгетическую активность и высокую аффинность по отношению к брадикининовым (БК-) рецепторам [4–6].

Калликреин/кининовая система, к которой относится нонапептид брадикинин (БК) – один из самых сильных природных алгогенов – участвует в регуляции важных функций в организме человека (сократительной активности и тонуса гладких мышц сосудов и желудочно-кишечного тракта) и обеспечении болевой чувствительности [7, 8]. Она также является ключевым звеном, аномальная активация которого обуславливает развитие острого и хронического воспаления соответствующих тканей [9–11]. Клеточный ответ, который лежит в основе этих реакций, опосредуется активацией БК-рецепторов двух подтипов ( $B_1$  и  $B_2$ ) [12, 13].

У гладких мышц дыхательных путей, желудочно-кишечного тракта и миомерия активация БК-рецепторов вызывает сокращение. И наоборот, основной реакцией гладких мышц сосудов на воздействие БК является расслабление [14].

В течение последних десятилетий работа над созданием антагонистов БК-рецепторов ведется весьма активно. В настоящее время стали известными ряд ингибиторов калликреинкининовой си-

<sup>1</sup>Физико-химический институт им. А. В. Богатского НАН Украины, Одесса (Украина).

<sup>2</sup>Киевский национальный университет им. Тараса Шевченко (Украина).  
Эл. почта: victor\_pavlovsky@ukr.net (В. И. Павловский).

стемы пептидной и непептидной природы (НОЕ 140, desArg<sup>9</sup> [Leu<sup>8</sup>] ВК, R-954 и др.) [14, 15], однако дальнейшая разработка, синтез и анализ свойств соединений, способных селективно подавлять патологические (болевые и воспалительные) процессы, которые опосредованы активацией БК-рецепторов, не теряют актуальности. Можно полагать, что создание новых высокоэффективных анальгетиков, являющихся антагонистами БК-рецепторов, поможет решить многие проблемы, связанные с облегчением различных болевых состояний.

Мы исследовали анальгетические свойства ряда новых 3-алкокси-1,2-дигидро-3Н-1,4-бензодиазепин-2-онов (рис. 1), структура молекул которых указывает на их потенциальную способность взаимодействовать с БК-рецепторами. Проверка антагонистического действия наиболее активного соединения («лидера») на эти рецепторы была проведена на многоклеточных препаратах кольцевых гладких мышц фундального отдела желудка крыс.

## МЕТОДИКА

Эксперименты были выполнены на нелинейных белых крысах массой 240–260 г и нелинейных белых мышцах массой 20–25 г; животные содержались в стандартных условиях вивария и получали воду и стандартизированный корм *ad libitum*. Выведение животных из опыта осуществляли путем инъекции пропофола (средство для наркоза; «Sigma», США) в летальной дозе.

*Тест уксуснокислотных «корчей» (индукция висцеральной боли, вызванная внутрибрюшинным введением раствора уксусной кислоты).* Анальгетическую активность исследовали с использованием экспериментальной модели висцеральной боли. Хи-

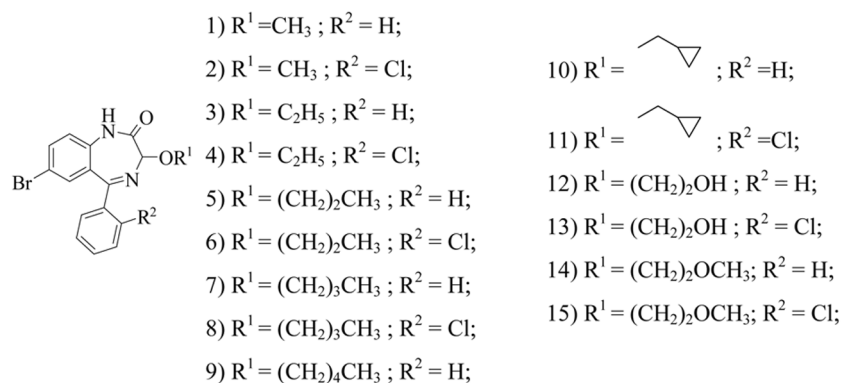
мическое раздражение болевых рецепторов брюшной полости мышцей обеспечивалось путем внутрибрюшинного введения 0.75 %-ного раствора уксусной кислоты, что вызывало возникновение непроизвольных сокращений мышц живота („корчей”), сопровождающихся вытягиванием задних конечностей и выгибанием спины. Инъекции раствора уксусной кислоты осуществляли через 40 мин после внутрибрюшинного введения тестируемых соединений в дозах от 0.03 до 3.00 мг/кг. За животными наблюдали в течение 20 мин, подсчитывая количество «корчей» у каждой мыши. Анальгетическую активность (АА) оценивали по способности соединений уменьшать число таких корчей в пределах тест-периода в опытной группе животных по сравнению с контролем и выражали в процентах, рассчитывая ее нормированную величину:

$$AA = (N_k - N_o / N_k) \cdot 100 \%,$$

где  $N_k$  и  $N_o$  – среднее количество корчей в контрольной и опытной группах соответственно.

Активность исследуемых соединений сравнивали с таковой эталонного препарата – натрия диклофенака, используемого в найденной для него дозе  $ED_{50} = 10$  мг/кг. Значения  $ED_{50}$  рассчитывали по методу Прозоровского [16].

*Каррагинановый отек конечности.* Антиэкссудативную активность изучали на модели каррагинанового отека задней конечности крыс. Отек вызывали путем введения 0.1 мл 1 %-ного водного раствора  $\lambda$ -каррагинана под плантарный апоневроз стопы животных опытных и контрольных групп [17, 18]. Тестируемое соединение и препарат сравнения натрия диклофенак вводили внутрибрюшинно за 40 мин до индукции воспаления. Крысы контрольной группы получали эквивалентное количество эмульсии Твин-80 в физиологическом растворе. Степень отека оценивали путем измерения объема стопы с помощью механического онкоме-



**Р и с. 1.** Структура молекул тестируемых соединений 1–15 – 3-алкокси-1,2-дигидро-3Н-бензодиазепин-2-онов.

**Р и с. 1.** Структура молекул тестовых сполук 1–15 – 3-алкокси-1,2-дигидро-3Н-бензодиазепин-2-онів.

тра [19] до введения флогогена и через 2 и 4 ч после его введения. Антиэкссудативную активность определяли по способности исследуемого соединения подавлять воспалительную реакцию у опытных животных по сравнению с контрольными. Расчет проводили по формуле:

$$A = (\Delta V_k - \Delta V_o / \Delta V_k) \cdot 100 \%,$$

где  $A$  – антиэкссудативная активность;  $\Delta V_o$  и  $\Delta V_k$  – разница между объемами отека и нормальной стоп в опыте и контроле соответственно.

**Формалиновый тест.** Антиноцицептивную активность в отношении соматической боли изучали с использованием стандартного формалинового теста на мышах. Поведенческим проявлением боли при этом является лизание конечности, в которую инъецировали раствор формалина. Болевая реакция в данном случае включает в себя две фазы – раннюю, продолжающуюся 5 мин после введения флогогена, и вторую, более длительную, которая начинается приблизительно с 11-й мин и заканчивается примерно через 40–50 мин. Фаза I связана с непосредственной стимуляцией ноцицепторов формалином, а фаза II индуцируется воспалительными факторами, представляя собой, в сущности, первичную гипералгезию.

Тест выполняли с помощью подкожного введения 0.01 мл 3 %-ного водного раствора формалина в стопу животных опытной и контрольной групп. Тестируемые соединения и препарат сравнения натрия диклофенак вводили внутривентриально за 40 мин до индукции болевой реакции. Мыши контрольной группы получали эквивалентное количество физиологического раствора с эмульгированным Твин-80. После инъекции раствора формалина животное помещали в одиночную клетку размером 8×8×8 см и наблюдали за ним в течение 40 мин, фиксируя суммарное время, затраченное животным на лизание пораженной конечности. Об антиноцицептивной активности тестируемых соединений судили по их способности уменьшать длительность данного поведенческого проявления болевой реакции.

**Сократительная активность мышц желудка.** Эксперименты проводили на свободных от слизистой оболочки препаратах кольцевых гладких мышц антрального отдела желудка. Полоски мышц (средний размер 10 × 1.5 мм) помещали в термостатируемую (37 °С) рабочую камеру объемом 2 мл, перфузируемую раствором Кребса (скорость перфузии 5 мл/мин). Препарат подвергали пассивному стационарному растяжению с усилием 10 мН и остав-

ляли на 1 ч (до появления спонтанных сокращений постоянных амплитуды и частоты и сокращений с постоянными механокинетическими параметрами, вызванных действием БК и гиперкалиевого раствора). Сократительную активность исследовали в изометрическом режиме с применением датчика силы и электронного потенциометра.

В опытах использовали раствор Кребса следующего состава (в миллимолях на 1 л): NaCl – 20.4, KCl – 5.9, NaHCO<sub>3</sub> – 15.5, NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> – 1.2, MgCl<sub>2</sub> – 1.2, CaCl<sub>2</sub> – 2.5, глюкоза – 11.5; pH раствора составлял 7.4. Гиперкалиевый раствор, который содержал в себе ионы K<sup>+</sup> в концентрации 80 мМ, готовили путем изотонической замены в исходном растворе Кребса необходимой части Na<sup>+</sup> эквивалентным количеством K<sup>+</sup>. При использовании БК изначально готовили его концентрированный водный раствор (добавляя 1 %-ный раствор вещества к конечному объему), аликвоты которого вносили в раствор Кребса до получения концентраций от 1 нМ до 10 мкМ.

Регистрировали кумулятивные кривые «концентрация–эффект» для указанных концентраций БК (1 нМ – 10 мкМ). После регистрации контрольной кривой «концентрация–эффект» препараты отмывали раствором Кребса (в среднем в течение 20 мин), после чего их подвергали предварительной инкубации в течение 60 мин в растворе Кребса с добавлением тестируемого вещества (использованные концентрации 1, 10 и 50 мкМ). Поскольку исследуемые вещества гидрофобны, их предварительно растворяли в ДМСО и добавляли 1 %-ный маточный раствор к конечному объему. Аналогичные контрольные растворы также содержали в себе 1 % ДМСО.

Для установления характера взаимодействия исследуемого вещества с БК использовали уравнение регрессии Шилда [20]: индуцированный антагонистом параллельный сдвиг кривых «концентрация–эффект» определяли как соотношение эквиэффективных концентраций (CR) агониста, обеспечивающих 50 %-ное сокращение, в контроле и в присутствии антагониста. Аффинность антагониста (pK<sub>B</sub>) рассчитывали по уравнению: pK<sub>B</sub> = lg [CR – 1] – lg [C<sub>a</sub>], где C<sub>a</sub> – концентрация антагониста.

Экспериментальные данные обрабатывали с применением программы «OriginPro 8». Проверку выборок на соответствие нормальному распределению осуществляли с помощью критерия Шапиро–Уилка. Для определения достоверности различий средних величин сравниваемых выборок использовали пар-

ный *t*-тест Стьюдента; различия считали достоверными при  $P < 0.05$ . Анализ достоверности аппроксимации данных линейной функцией выполняли с применением *F*-критерия Фишера; коэффициенты детерминации ( $R^2$ ) были не ниже 0.9. Числовые результаты представлены ниже как средние арифметические  $\pm$  ошибка среднего;  $n$  – количество опытов.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Принимая во внимание данные литературы о том, что некоторые 3-замещенные 1,2-дигидро-3Н-1,4-бензодиазепины проявляют значительную анальгетическую активность [1–6], с целью поиска новых анальгетиков мы ранее синтезировали ряд 3-алкокси-1,2-дигидро-3Н-1,4-бензодиазепин-2-онов (соединения 1–15) [21–23].

Все соединения 1–15 проявляли высокую анальгетическую активность в опытах *in vivo* в условиях теста уксуснокислотных «корчей» (висцеральной боли у мышей, вызванной внутрибрюшинным введением раствора уксусной кислоты). Интенсивность анальгезии во всех случаях значительно превышала аналогичный эффект препарата сравнения натрия диклофенака. Диапазон значений  $ED_{50}$  у исследуемых соединений составлял от 0.03 до 1.77 мг/кг; для натрия диклофенака соответствующее значение  $ED_{50}$  равнялось  $10.00 \pm 1.80$  мг/кг.

Наибольшую степень анальгезии активность с показателем  $ED_{50} = 0.030 \pm 0.007$  мг/кг обеспечивало соединение 6; таким образом, его анальгетическая эффективность превосходила таковую препарата сравнения натрия диклофенака более чем на два порядка.

Спектр фармакологического действия многих анальгетических препаратов включает в себя также противовоспалительную активность. В связи с этим нами проведены опыты по выявлению противовоспалительной и антиноцицептивной активности соединения 6.

Результаты выполненных нами исследований показали, что введение соединения 6 (3-пропанокси-7-бром-5-(2'-хлор)фенил-1,2-дигидро-3Н-1,4-бензодиазепин-2-она) обеспечивало умеренное, но достоверное снижение размеров отека, вызванного введением каррагинана в лапку (на 36.7 и 25.0 % через 2 и 4 ч соответственно).

Данные, полученные на основе формалинового теста, продемонстрировали наличие высокой ан-

тиноцицептивной активности у 3-пропанокси-1,2-дигидро-3Н-1,4-бензодиазепин-2-она (соединение 6). Интенсивность антиноцицептивной активности исследуемого соединения находилась в достаточно четкой зависимости от введенной дозы. Так, при уменьшении дозы с 3.0 до 0.1 мг/кг степень ингибирования болевой реакции снизилась от 91.1 и 98.4 % до 76.0 и 54.0 % для I и II фаз соответственно. С уменьшением дозы в 300 раз, т. е. в случаях введения соединения 6 в дозе всего 0.01 мг/кг, способность заметно подавлять болевую реакцию все еще сохранялась, и показатели для I и II фаз в условиях формалинового теста составляли 15.0 и 32.1 % соответственно.

Для анализа вероятной антагонистической активности в отношении БК-рецепторов из производных 1,2-дигидро-3Н-1,4-бензодиазепин-2-онов было выбрано именно соединение 6.

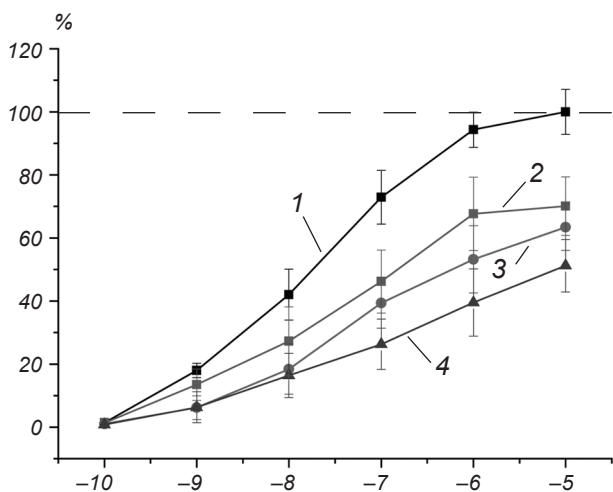
Чтобы охарактеризовать взаимодействие тестируемого соединения с БК, была исследована сократительная активность гладких мышц желудка нелинейных белых крыс с использованием тензометрической методики. Полумаксимальное значение силы сокращений указанных мышц наблюдалось в присутствии  $(1.78 \pm 0.14) \cdot 10^{-8}$  М БК; это значение  $EC_{50}$  в целом согласуется с данными Карбини и соавт., полученными на фундальной части желудка [24].

Действие соединения 6 в концентрации 1.0 мкМ сопровождалось угнетением БК-индуцированных сокращений гладких мышц желудка в среднем на 37 %. В аналогичных условиях сокращения гладких мышц слепой кишки (*caecum*) ингибировались в среднем на 45 % ( $n = 3$ ). Поскольку амплитуда БК-опосредованных сокращений мышц *caecum* обычно была весьма малой (развивались усилия около 5–7 мН), дальнейшие эксперименты на этих препаратах не проводили.

Для установления характера ингибирования БК-рецепторов соединением 6 были построены кумулятивные кривые «концентрация–эффект» в присутствии 1, 10 и 50 мкМ исследуемого соединения (рис. 2).

На основании полученных результатов был построен график Шилда (рис. 3) и установлены значения наклона (1.28) и коэффициента  $R^2$  (0.93), по которым была оценена величина аффинности исследуемого соединения ( $pK_B = 6.41$ ). Так как величина наклона графика Шилда оказалась близкой к единице, следует полагать, что антагонизм соединения 6 по отношению к БК носит в основном кон-



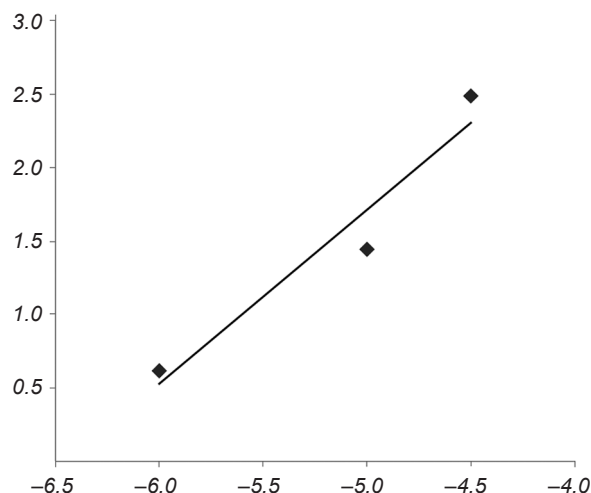


**Р и с. 2.** Кумулятивные кривые «концентрация–эффект» для брадикинин(БК)-индуцированных сокращений в контроле (1) и в присутствии 3-пропокси-7-бром-5-(2'-хлор)фенил-1,2-дигидро-3Н-1,4-бензодиазепин-2-она (соединение 6) в концентрациях 1.0 (2), 10 (3) и 50 (4) мкМ. По оси абсцисс – десятичный логарифм концентрации БК, М; по оси ординат – нормированная амплитуда сокращений, %.

**Р и с. 2.** Кумулятивні криві „концентрація–ефект” для брадикінініндукованих скорочень у контролі (1) та в присутності 3-пропокси-7-бром-5-(2'-хлор)феніл-1,2-дигідро-3Н-1,4-бензодіазепін-2-ону (сполука 6) у концентраціях 1.0 (2), 10 (3) і 50 (4) мкМ.

курентный характер. Средство исследуемого соединения к БК-рецепторам соответствует высшему диапазону показателей аффинитета таких антагонистов, как D-Arg-[Нур<sup>3</sup>,D-Phe<sup>7</sup>]-БК и D-Arg-[Нур<sup>3</sup>,Thi<sup>5,8</sup>,D-Phe<sup>7</sup>]-БК. Для *taenia caeci* морских свинок  $pK_B$  составляет 5.89 и 5.81 [25]. Вместе с тем следует отметить относительно небольшую величину аффинности этого соединения по сравнению, например, с таковой известного селективного антагониста БК<sub>1</sub>-рецепторов des-Arg<sup>9</sup>-NPC 17761 ( $pK_B = 8.47$ , хотя в данном случае наклон графика Шилда был достоверно меньше единицы) и антагониста БК<sub>2</sub>-рецепторов НОЕ 140 ( $pK_B = 9.05$ ). Эти значения были получены [24] для гладких мышц фундального отдела желудка крыс, исследованных в нашем эксперименте.

Таким образом, очевидно, что 3-пропокси-7-бром-5-(2'-хлор)фенил-1,2-дигидро-3Н-1,4-бензодиазепин-2-он можно считать перспективной основой для разработки и создания фармакологических препаратов-антагонистов БК-рецепторов, обладающих анальгетическими и противовоспалительными свойствами и пригодных для применения в клинике.



**Р и с. 3.** График Шилда для действия 3-пропокси-7-бром-5-(2'-хлор)фенил-1,2-дигидро-3Н-1,4-бензодиазепин-2-она (соединение 6) в концентрациях 1, 10 и 50 мкМ на гладкие мышцы фундального отдела желудка крыс. По оси абсцисс – логарифм концентрации соединения, М; по оси ординат – значение  $\lg(DR-1)$ .

**Р и с. 3.** Графік Шілда для дії 3-пропокси-7-бром-5-(2'-хлор)феніл-1,2-дигідро-3Н-1,4-бензодіазепін-2-ону (сполука 6) у концентраціях 1, 10 та 50 мкМ на гладенькі м'язи фундального відділу шлунка шурів.

Исследования выполнялись в соответствии с положениями Международной конвенции по защите животных, используемых в экспериментальных и других научных целях (Страсбург, 1985), а также Закона Украины «О защите животных от жестокого обращения» (Киев, 2006).

Авторы настоящей работы – В. И. Павловский, О. В. Цимбалюк, В. С. Мартынюк, Т. А. Кабанова, Е. А. Семенишина, Е. И. Халимова и С. А. Андронати – подтверждают, что у них отсутствует конфликт интересов.

Работа выполнена в рамках целевой комплексной программы фундаментальных исследований НАН Украины «Фундаментальные проблемы создания новых веществ и материалов химического производства», проект № 15-13/343.

*В. И. Павловський<sup>1</sup>, О. В. Цимбалюк<sup>2</sup>, В. С. Мартинюк<sup>2</sup>, Т. А. Кабанова<sup>1</sup>, К. О. Семенішина<sup>1</sup>, О. І. Халімова<sup>1</sup>, С. А. Андронаті<sup>1</sup>*

АНАЛГЕТИЧНІ ВЛАСТИВОСТІ ТА МОЖЛИВІ МЕХАНІЗМИ ДІЇ 3-ЗАМІЩЕНИХ ПОХІДНИХ 1,4-БЕНЗОДІАЗЕПІНІВ

<sup>1</sup>Фізико-хімічний інститут ім. А. В. Богатського НАН України, Одеса (Україна).

<sup>2</sup>Київський національний університет ім. Тараса Шевченка (Україна).

## Резюме

В экспериментах на мишах досліджували аналгетичну активність низки синтезованих у нашій лабораторії 3-заміщених похідних 1,4-бензодіазепінів, у тому числі 3-пропоксид-7-бром-5-(2'-хлор)феніл-1,2-дигідро-3Н-1,4-бензодіазепін-2-ону (сполука 6). Ця сполука продемонструвала виражені протизапальні та антиноцицептивні властивості. Про це свідчили результати тесту оцтовокіслотних „корчів” (вісцерального болю у мишей), тесту з карагановим набряком кінцівки у щурів та формалінового тесту на мишах. На багатоклітинних препаратах кільцевих гладеньких м'язів фундального відділу шлунка щурів була встановлена величина афінності сполуки 6 ( $pK_B = 6.41$ ), величина нахилу графіка Шилда дозволяє вважати, що механізм інгібування цієї сполукою брадикінінових (БК-) рецепторів є в основному конкурентним. Таким чином, сполуку 6 можна розглядати як перспективну основу для розробки і створення фармакологічних препаратів-антагоністів БК-рецепторів, котрі знайдуть застосування в клініці.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. H. U. Zeilhofer, D. Benke, and G. E. Yevenes, “Chronic pain states: pharmacological strategies to restore diminished inhibitory spinal pain control,” *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.*, **52**, 111-133 (2012).
2. E. Lattmann, P. Lattmann, Y. Boonprakob, et al., “In vivo evaluation of substituted 3-amino-1,4-benzodiazepines as anti-depressant, anxiolytic and anti-nociceptive agents,” *Arzneimittelforschung*, **59**, No. 2, 61-71 (2009).
3. Н. Наджафа, М. Пирали, Р. Даулатободи и др., “Синтез, аналітична і протизапальна активність нових производных бензодіазепіна”, *Хім.-фармакол. журн.*, **30**, № 12, 21-23 (2005).
4. M. R. Wood, J. J. Kim, W. Han, et al., “Benzodiazepines as potent and selective bradykinin  $B_1$  antagonists,” *J. Med. Chem.*, **46**, 1803-1806 (2003).
5. WO/2006/071775 US, A2 C07D 403/14, *Novel Compounds Useful for Bradykinin  $B_1$  Receptor Antagonism*, J. S. Tung, D. D. Dressen, R. J. Netiz, and M. A. Pleiss, publ. 07.06.06.
6. WO/02/099388 US, A2 G01N, *Benzodiazepine Bradykinin Antagonists*, M. R. Wood, M. G. Bock, Dai-shi Su, et al., publ. 12.12.02.
7. A. H. Schmaier, “Assembly, activation, and physiologic influence of the plasma kallikrein/kinin system,” *Int. J. Immunopharmacol.*, **8**, No. 2, 161-165 (2008).
8. J. W. Bryant and Z. Shariat-Madar, “Human plasma kallikrein-kinin system: physiological and biochemical parameters,” *Cardiovascul. Hematol. Agents Med. Chem.*, **7**, No. 3, 234-250 (2009).
9. M. E. Moreau, N. Garbacki, G. Molinaro, et al., “The kallikrein-kinin system: current and future pharmacological targets,” *J. Pharmacol. Sci.*, **99**, 6-38 (2005).
10. A. Stadnicki, “Intestinal tissue kallikrein-kinin system in inflammatory bowel disease,” *Inflamm. Bowel. Dis.*, **17**, No. 2, 645-654 (2011).
11. A. Riad, J. L. Zhuo, H. P. Schultheiss, et al., “The role of the renal kallikrein-kinin system in diabetic nephropathy,” *Current Opin. Nephrol. Hypertens.*, **16**, No. 1, 22-26 (2007).
12. F. Kuhr, J. Lowry, Y. Zhang, et al., “Differential regulation of inducible and endothelial nitric oxide synthase by kinin  $B_1$  and  $B_2$  receptors,” *Neuropeptides*, **44**, No. 2, 145-154 (2010).
13. J. B. Calixto, R. Medeiros, E. S. Fernandes, et al., “Kinin  $B_1$  receptors: key G-protein-coupled receptors and their role in inflammatory and painful processes,” *Br. J. Pharmacol.*, **143**, 803-818 (2004).
14. L. M. F. Leeb-Lundberg, F. Marceau, W. M. U. Ller-Ester, et al., “International union of pharmacology. XLV. Classification of the kinin receptor family: from molecular mechanisms to pathophysiological consequences,” *Pharm. Rev.*, **57**, No. 1, 27-77 (2005).
15. F. J. Hock, K. Wirth, U. Albus, et al., “Hoe 140, a new potent and long-acting bradykinin antagonist: in vitro studies,” *Br. J. Pharmacol.*, **102**, 769-773 (1991).
16. В. Б. Прозоровский, “Статистическая обработка результатов фармакологических исследований”, *Психофармакология и биол. наркология*, **7**, № 3/4, 2090-2120 (2007).
17. Ф. П. Тринус, Н. А. Мохорт, Б. М. Клебанов, *Нестероидные противовоспалительные средства*, Здоров'я, Киев (1975).
18. C. A. Winter, E. A. Risely, and G. W. Nuss, “Carrageenan induced oedema in hind paw of the rat as an assay for anti-inflammatory drugs,” *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, **3**, 544-547 (1962).
19. А. С. Захаревский, *Влияние некоторых производных индола на нервную систему*, Дис. ... канд. мед. наук, Минск (1969).
20. P. Cucchi, S. Meini, A. Bressan, et al., “MEN16132, a novel potent and selective nonpeptide antagonist for the human bradykinin  $B_2$  receptor. In vitro pharmacology and molecular characterization,” *Eur. J. Pharmacol.*, **528**, 7-16 (2005).
21. В. И. Павловский, Е. А. Семенишина, И. А. Кравченко и др., “3-Алюксокси-1,2-дигідро-3Н-1,4-бензодіазепін-2-он: синтез, структура, протизапальна активність”, *Хім.-фармакол. журн.*, **46**, № 9, 20-25 (2012).
22. Y. Simonov, P. Bourrosh, V. Kravtsov, et al., “A comparative analysis of the crystal structure of R,S-racemate and R-enantiomer of 7-bromo-3-(2-methoxy)ethoxy-5-phenyl-1,2-dihydro-3H-1,4-benzodiazepine-2-one exhibiting a high analgesic activity,” *Zh. Organ. Farm. Khimii*, **9**, No. 4 (36), 70-73 (2011).
23. S. Andronati, E. Semenishyna, V. Pavlovsky, et al., “Structure and affinity of 3-alkoxy-1,2-dihydro-3H-1,4-benzodiazepine-2-ones for central benzodiazepine receptors,” *Eur. J. Med. Chem.*, **45**, No. 4, 1346-1351 (2010).
24. D. Cabrindi, D. J. Kyle, and J. Calixto, “A pharmacological analysis of receptor subtypes and the mechanisms mediating the biphasic response induced by kinins in the rat stomach fundus in vitro,” *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **277**, No. 1, 299-307 (1996).
25. J. L. Field, J. M. Hall, and I. K. M. Morton, “Bradykinin receptors in the guinea-pig *taenia caeci* are similar to proposed  $BK_3$  receptors in the guinea-pig trachea, and are blocked by HOE 140,” *Br. J. Pharmacol.*, **105**, 293-296 (1992).