

УДК 615.234:547.857.4

Е.А. Дученко, В.И. Корниенко, Б.А. Самура, Е.В. Ладозубец,
Д.Г. Иванченко**, Н.И. Романенко***

ЗАВИСИМОСТЬ АНТИЭКССУДАТИВНОЙ АКТИВНОСТИ ОТ ХИМИЧЕСКОЙ СТРУКТУРЫ В РЯДУ ПРОИЗВОДНЫХ 7-(2-ГИДРОКСИ-3-*n*-МЕТОКСИФЕНОКСИ)ПРОПИЛ-8- ЗАМЕЩЕННЫХ ТЕОФИЛЛИНА

*Харьковская государственная зооветеринарная академия
*Национальный фармацевтический университет, г. Харьков
**Запорожский государственный медицинский университет*

Изучена антиэкссудативная активность 7-(2-гидрокси-3-*n*-метоксифенокси)пропил-8-замещенных теофиллина. Установлено, что соединение 5 ингибировало развитие экспериментального каррагенинового отека лапки у крыс на 36,7 %.

Ключевые слова: 7-(2-гидрокси-3-*n*-метоксифенокси)пропил-8-замещенные теофиллина, антиэкссудативная активность.

Универсальной реакцией организма на внешние и внутренние раздражители является воспаление. Борьба с различными воспалительными заболеваниями – от обычной простуды и гриппа до тяжелых ревматических поражений – является важной проблемой современной медицины [1].

В развитии воспалительной реакции центральная роль принадлежит миграции лейкоцитов из микроциркуляторного русла в ткани. В реализации воспаления принимают участие интерлейкин-1, фактор некроза опухоли, фактор активации тромбоцитов, цитокины, лейкотриен В₄, а также простагландины, которые участвуют в развитии воспалительной реакции и реализации возникновения боли и лихорадки.

При воспалительном происхождении боли применяются нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) [1, 2], которые оказывают противовоспалительный и анальгетический эффекты, обусловленные угнетающим влиянием на циклооксигеназу. НПВП представляют собой класс фармакологических веществ, терапевтическая активность которых связана с предотвращением развития или снижением интенсивности воспаления [3].

В последние годы представления о точках приложения НПВП в регуляции синтеза простагландинов существенно расширились и уточнены. Ранее считали, что циклооксигеназа (ЦОГ) является единственным ферментом, ингибирование которого снижает синтез простагландинов, участвующих в развитии воспаления и регулирующих функцию желудка, почек и других органов. Недавно были открыты две изоформы ЦОГ (ЦОГ-1 и ЦОГ-2), играющие различную роль в регуляции синтеза простагландинов. ЦОГ-2 регулирует синтез простагландинов, индуцированных различными провоспалительными стимулами, а ЦОГ-1 определяет продукцию простагландинов, принимающих участие в нормальных физиологических реакциях, не связанных с развитием воспаления [4, 5]. Предварительные результаты, полученные в опытах *in vitro*, свидетельствуют о том, что некоторые НПВП в равной степени ингибируют ЦОГ-1 и ЦОГ-2, в то время как другие в 10–30 раз сильнее подавляют ЦОГ-1, чем ЦОГ-2. Нарушение синтеза простагландинов ненаркотическими анальгетиками приводит к проявлению противовоспалительного, болеутоляющего и жаропонижающего эффектов.

© Е.А. Дученко, В.И. Корниенко, Б.А. Самура и др., 2015

Противовоспалительный эффект НПВП связан с угнетением в очаге воспаления активности ЦОГ-2 – ключевого фермента синтеза простагландинов, а угнетение изоформы ЦОГ-1 приводит к нарушению синтеза простагландинов класса E в слизистой оболочке желудка и развитию эрозивно-язвенного поражения [3, 6].

Ограничения противовоспалительной терапии НПВП обоих классов – неселективными и селективными блокаторами ЦОГ-2 – разочаровывают. Неселективные НПВП представляют угрозу развития язвенного поражения [4] вследствие снижения синтеза гастропротекторных простагландинов, а селективные блокаторы ЦОГ-2 несут угрозу развития тромботических осложнений, в том числе инфаркта миокарда [7]. Регуляция воспалительного процесса, являющегося ведущим патогенетическим звеном в развитии ряда заболеваний различного генеза, продолжает привлекать внимание как исследователей, так и клиницистов [1].

Умеренное противовоспалительное действие оказывает теofilлин [6], который уменьшает выход медиаторов из тучных клеток, подавляет образование свободных кислородных радикалов, синтез и высвобождение цитокинов. При поиске новых антиэкссудативных веществ [5, 8, 9] наше внимание привлекли новые производные 7-(2-гидрокси-3-*n*-метоксифеноксипропил-8-замещенных теofilлина.

Цель настоящей работы – изучить зависимость антиэкссудативной активности от химической структуры 7-(2-гидрокси-3-*n*-метоксифеноксипропил-8-замещенных теofilлина.

Материал и методы. В качестве объекта исследования взяты впервые синтезированные производные 7-(2-гидрокси-3-*n*-метоксифеноксипропил-8-замещенных теofilлина (соединения 1–11). Синтез веществ осуществлен на кафедре биологической химии Запорожского государственного медицинского университета под руководством доктора фармацевтических наук, профессора Н.И. Романенко [10, 11].

Структура синтезированных веществ подтверждена с помощью современных физико-химических методов элементного анализа, УФ-, ИК-, ПМР- и масс-спектрометрии,

встречным синтезом, а чистоту синтезированных веществ контролировали методом тонкослойной хроматографии. В опытах на крысах линии Wistar массой 175–190 г на модели острого воспалительного отека, вызванного субплантарным введением 1 % раствора каррагинина, изучена антиэкссудативная активность производных 7-(2-гидрокси-3-*n*-метоксифеноксипропил-8-замещенных теofilлина. Исследуемые вещества в виде тонкодисперсной водной суспензии, стабилизированной твином-80, объемом 0,5 мл вводили внутривентриально в дозах 0,05 ДЛ₅₀. Животным контрольной группы аналогичным путем в соответствующем объеме жидкости вводили изотонический раствор натрия хлорида и твин-80 в соответствующих дозах [12].

Через 30 минут под апоневроз задней лапки крысы вводили по 0,1 мл 1 % водной суспензии каррагинина. С помощью онкометра измеряли объем лапки у крыс до начала опыта и каждый час на протяжении 4 часов. Антиэкссудативную активность определяли по степени уменьшения экспериментального отека у опытных крыс в сравнении с таковым у крыс контрольной группы и выражали в процентах к контролю. В качестве препарата сравнения был использован диклофенак натрия в дозе 8 мг/кг. Степень угнетения отека вычисляли по формуле

$$\% \text{ угнетения} = \frac{V_k - V_o}{V_k} \cdot 100,$$

где V_k и V_o – объем лапки соответственно в контроле и опыте [12].

Экспериментальные исследования проведены в соответствии с положениями об использовании животных в биомедицинских исследованиях (Страсбург, 1986) и «Общими этическими принципами экспериментов на животных» (Киев, 2001), согласованы с требованиями «Европейской конвенции защиты позвоночных животных, которых используют для экспериментальных и научных целей». Статистическую проверку данных проводили с использованием стандартного пакета анализа программы статистической обработки результатов версии Microsoft Office Excel 2003. Результаты представлены в виде выборочного среднего значения и стандартной ошибки среднего значения. Достоверность различий между экспериментальными группами оценивали с помощью *t*-критерия Стью-

дента и U-критерия Манна–Уитни, компьютерной программы «Statistica® for Windows 7.0» (Statsoft Inc. № AXXR712D833214 Fan5), для всех видов анализа статистически значимыми считали различия при уровне значимости $p \leq 0,05$ [13].

Результаты и их обсуждение. Результаты изучения антиэкссудативной активности гетероциклических производных 7-(2-гидрокси-3-*n*-метоксифеноксипропил-8-замещенных теofilлина приведены в таблице. Анализ данных свидетельствует о том, что

теofilлина 4-фенилпиперазин-1-ильный (соединение 1), *n*-пропиламиноновый (соединение 4), этиламиноновый (соединение 6) и *n*-бутиламиноновый (соединение 3) заместители, которые угнетали развитие каррагенинового отека лапки у крыс в среднем на 28,9; 26,5; 25,2 и 24,8 % соответственно.

Соединения 2, 8 и 9 проявили тенденцию к угнетению развития отека лапки у крыс в пределах от 3,1 до 10,2 %. Антиэкссудативная активность препарата сравнения диклофенака натрия в дозе 8 мг/кг составила 48,2 %.

*Противовоспалительная активность производных 7-(2-гидрокси-3-*n*-метоксифеноксипропил-8-замещенных теofilлина (n=7)*

№	Шифр	R	Доза, мг/кг	Антиэкссудативная активность	
				объем лапки через 4 часа, мл	% угнетения отека лапки
1	γ-3510	(4-фенилпиперазин-1-ил)	14,3	1,63±0,06*	28,9
2	γ-3133	(3-имидазоллил-1-)пропиламино	21,5	2,19±0,08	3,1
3	γ-3132	<i>n</i> -бутиламино	13,8	1,70±0,11*	24,8
4	γ-3123	<i>n</i> -пропиламино	16,8	1,66±0,08*	26,5
5	γ-3122	диэтиламино	18,3	1,43±0,09*	36,7
6	γ-3121	этиламино	22,8	1,69±0,11*	25,2
7	γ-3120	диметиламино	21,9	1,51±0,10*	33,2
8	γ-3205	<i>n</i> -гексиламино	11,3	2,03±0,12	10,2
9	γ-3206	<i>n</i> -метилбензиламино	14,8	2,07±0,17	8,4
10	γ-3118	амино	26,8	1,48±0,14*	34,5
11	γ-3448	<i>m</i> -толиламино	22,1	1,57±0,13*	30,5
Диклофенак натрия			8,0	1,17±0,13*	48,2
Контроль			–	2,26±0,14	100

* $p < 0,05$ по сравнению с контролем.

наиболее выраженный антиэкссудативный эффект проявило соединение 5 – 7-(2-гидрокси-3-*n*-метоксифеноксипропил-8-диэтиламинотеofilлин, которое в дозе 18,3 мг/кг через 4 часа после введения вызывало уменьшение отека лапки у крыс на 36,7 %. Замена в 8-м положении молекулы 7-(2-гидрокси-3-*n*-метоксифеноксипропил-8-замещенных теofilлина диэтиламинового радикала (соединение 5) на аминовый (соединение 10), диметиламиновый (соединение 7), *m*-толиламиноновый (соединение 11) привела к снижению развития экспериментального каррагенинового отека лапки у крыс с 36,7 до 30,5 %.

Менее выраженное антиэкссудативное действие оказывают вещества, содержащие в 8-м положении молекулы 7-(2-гидрокси-3-*n*-метоксифеноксипропил-8-замещенных

Можно предположить, что противовоспалительный эффект впервые синтезированных производных 7-(2-гидрокси-3-*n*-метоксифеноксипропил-8-замещенных теofilлина реализуется за счет снижения выброса медиаторов воспаления из тучных клеток и ингибирования экспрессии генов, ответственных за синтез воспалительных цитокинов.

Таким образом, среди изученных производных 7-(2-гидрокси-3-*n*-метоксифеноксипропил-8-замещенных теofilлина выявлено соединение 5, которое оказывает выраженное противовоспалительное действие, но по антиэкссудативной активности незначительно уступает эталонному препарату сравнения «Диклофенак натрия».

Выводы

1. Выраженную антиэкссудативную активность проявило соединение 5 – 7-(2-гид-

рокси-3-*n*-метоксифеноксипропил-8-диэтил-аминотеофиллин, которое вызывало у крыс уменьшение развития экспериментального каррагенинового отека на 36,7 %.

2. Производные 7-(2-гидрокси-3-*n*-метоксифеноксипропил-8-замещенных теофил-

лина являются перспективной группой органических веществ для последующего проведения целенаправленного синтеза и фармакологического скрининга в целях создания на их основе новых нестероидных противовоспалительных средств.

Список литературы

1. Насонов Е. Л. Применение нестероидных противовоспалительных препаратов / Е. Л. Насонов // Российский медицинский журнал. – 2002. – Т. 10, № 4. – С. 206–212.
2. Hinz B. More pronounced inhibition of cyclooxygenase 2, increase in blood pressure, and reduction of heart rate by treatment with diclofenac compared with celecoxib and rofecoxib / B. Hinz, H. Dormann, K. Brune // Arthritis Rheum. – 2006. – № 54 (1) – P. 282–291.
3. Reduced risk of upper gastrointestinal ulcer complications with celecoxib, a novel COX-2 inhibitor / J. L. Goldstein, F. E. Silverstein, N. M. Agrawal [et al.] // Am. J. Gastroenterol. – 2000. – V. 95. – P. 1681–1690.
4. Сороцкая В. Н. Желудочно-кишечные осложнения как одна из причин смерти больных ревматическими заболеваниями / В. Н. Сороцкая, А. Е. Каратеев // Научно-практическая ревматология. – 2005. – № 4. – С. 34–37.
5. Kato M. Cyclooxygenase-1 and cyclooxygenase-2 selectivity of nonsteroidal antiinflammatory drugs: investigation using human peripheral monocytes / M. Kato, S. Nishida, H. Kitasato // J. Pharm. Pharmacol. – 2001. – № 53 (12). – P. 1679–1685.
6. Conformity research of antiexudative activity of the chemical structure among 7-benzoyl-8-substituted theophyllines / V. Kornienko, E. Tarasyavichyus, B. Samura, N. Romanenko // Medicinos teoria u praktika. – 2013. – V. 19, № 2. – P. 137–140.
7. Thrombosis in patients with connective tissue diseases treated with specific cyclooxygenase 2 inhibitors: a report of four / L. J. Crofford, J. C. Oates, W. J. McCune [et al.] // Arthritis Rheum. – 2000. – V. 43. – P. 1891–1896.
8. Kornienko V. I. The dependence of antihypoxic activity on chemical structure in series of N-(3-methyl-7-acetylmethylxanthinil)-8-hihtrazine ammonium salts / V. I. Kornienko, B. A. Samura, N. I. Romanenko // Med. J. Curierul Medical. – 2013. – V. 56, № 2. – P. 78–81.
9. Корниенко В. И. Противовоспалительная активность аммониевых солей замещенных 1,3,7-триметилимидазо[1,2-*f*]-ксантинил-8-бутаноата / В. И. Корниенко, Б. А. Самура, М. И. Романенко // Ліки – людині. Сучасні проблеми створення, дослідження та апробації лікарських засобів : матеріали XXXI наук.-практ. конф. з міжнар. участю. – Харків, 2013. – С. 61–62.
10. Synthesis and biological activity of annelated xanthine derivatives / N. I. Romanenko, T. N. Rak, M. V. Nazarenko [et al.] // X International Symposium on the Chemistry of Natural Compounds, Nov. 2013. – Tashkent–Bukhara, Republic of Uzbekistan, 2003. – P. 268.
11. Synthesis, physical-chemical and biological properties of 8-aminosubstituted 7- β -hydroxy(oxo)alkyl(aryl)-xanthenes / N. I. Romanenko, V. I. Kornienko, O. A. Pakhomova [et al.] // X International Symposium on the Chemistry of Natural Compounds, Nov. 2013. – Tashkent–Bukhara, Republic of Uzbekistan, 2013. – P. 269.
12. Доклінічні дослідження лікарських засобів / під ред. О. В. Стефанова. – К. : Авіцена, 2001. – С. 433–443.
13. Лапач С. Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel / С. Н. Лапач, А. В. Чубенко, П. Н. Бабич. – К. : Морион, 2000. – 320 с.

К.А. Дученко, В.І. Корнієнко, Б.А. Самура, О.В. Ладозубець, Д.Г. Іванченко, М.І. Романенко
ЗАЛЕЖНІСТЬ АНТИЕКСУДАТИВНОЇ АКТИВНОСТІ ВІД ХІМІЧНОЇ СТРУКТУРИ В РЯДІ
ПОХІДНИХ 7-(2-ГІДРОКСИ-3-*n*-МЕТОКСИФЕНОКСИ)ПРОПІЛ-8-ЗАМІЩЕНИХ ТЕОФІЛІНУ

Вивчено антиексудативну активність похідних 7-(2-гідрокси-3-*n*-метоксифеноксипропіл-8-заміщених теофіліну. Встановлено, що сполука 5 інгібувала розвиток експериментального каррагенінового набряку лапки у щурів на 36,7 %.

Ключові слова: 7-(2-гідрокси-3-*n*-метоксифеноксипропіл-8-заміщені теофіліну, антиексудативна активність.

Е.А. Duchenko, V.I. Kornienko, B.A. Samura, E.V. Ladogubets, D.G. Ivanchenko, N.I. Romanenko
CHEMICAL STRUCTURE-ANTIEXUDATIVE ACTIVITY RELATIONSHIP IN THE SERIES OF 7-(2-
HYDROXY-3-*n*-METHOXY)PROPYL-8-SUBSTITUTED THEOPHYLLINE

Antiexudative activity of 7-(2-hydroxy-3-*n*-methoxyphenoxy)propyl-8-substituted theophylline was studied. It is found, that the compound 5 inhibits the development of experimental carrageenan rat paw edema by 36,7 %.

Keywords: 7-(2-hydroxy-3-*n*-methoxyphenoxy)propyl-8-substituted theophylline, antiexudative activity.

Поступила 30.11.15