

В.В.Шикова. Зависимость противовоспалительной активности от химической структуры в ряду 4-моно- и 3,5-дизамещенных 1,2,4-триазола. Харьков, Украина.

Ключевые слова: 4-моно- и 3,5-дизамещенные 1,2,4-триазола, противовоспалительная активность.

Проведено исследование влияния производных 4-моно- и 3,5-дизамещенных 1,2,4-триазола на течение острого воспалительного процесса. Установлено, что большинство исследуемых веществ проявило противовоспалительную активность. Наиболее выраженное антиэкссудативное действие проявило соединение 13, которое уменьшает отек лапки у крыс на 43,5% ($p < 0,05$). Производные 4-моно- и 3,5-дизамещенных 1,2,4-триазола являются перспективной группой органических соединений для дальнейшего проведения синтеза и фармакологического скрининга с целью создания на их основе нестероидных противовоспалительных препаратов.

V.V.Shikova. Dependence of antiinflammatory activity from chemical structures in a line 4-mono- and 3,5-direplacing 1,2,4-triazole. Kharkiv, Ukraine.

Key words: 4-mono- and 3,5-direplacing 1,2,4-triazole, antiinflammatory activity.

The experimental research of influence derivative 4-mono- and 3,5-direplacing 1,2,4-triazole on the course of acute inflammatory of process is carried out. It was showed, that the majority of studied substances have antiinflammatory activity. Most expressed antiexudative the action has shown in substance no. 13, which reduces swelled leg at rats on 43,5% ($p < 0,05$). Derivates of 4-mono- and 3,5-direplacing 1,2,4-triazole are perspective group of organic substances for the further realization of synthesis and pharmacological screening with the purpose of creation on their basis of nonsteroidal antiinflammatory drugs.

Надійшла до редакції 16.12.2008 р.

© Український журнал клінічної та лабораторної медицини, 2009
УДК 615.212: 615.276: 547.857.4

Исследование анальгетической и противовоспалительной активности в ряду 7,8-ди- и 1,7,8-тризамещенных 3-метилксантина

В.И.Корниенко, Б.А.Самура, И.В.Киреев

Харьковская государственная зооветеринарная академия,
Национальный фармацевтический университет
Харьков, Украина

Целью исследования было изучение противовоспалительной и анальгетической активности впервые синтезированных 7,8-ди- и 1,7,8-тризамещенных 3-метилксантина. Исследования анальгетической активности проведено на крысах на модели укусных «корчей», а противовоспалительную активность — на модели острого воспалительного отека, вызванного флогогенным агентом. Выявлено соединение 2-7-*n*-хлоробензил-8-*N,N'*-метилпиперазино-3-метилксантин, которое уменьшает количество укусных корчей на 46%, снижает развитие флогогенного отека лапки у крыс

на 44,2% и по активности сопоставимо с диклофенаком. Установлено, что 7,8-ди- и 1,7,8-тризамещенных 3-метилксантина являются перспективной группой органических веществ для дальнейшего синтеза и проведения фармакологического скрининга с целью создания на их основе веществ с анальгетическими и противовоспалительными свойствами.

Ключевые слова: 7,8-ди- и 1,7,8-тризамещенные 3-метилксантина, анальгетическая и противовоспалительная активность.

ВВЕДЕНИЕ

Современная клиника располагает обширным арсеналом фармакологических средств для лечения ревматизма и ревматоидных артритов, а также заболеваний, в основе которых лежит воспаление. Поражение суставов и боль в спине являются частыми симптомами, которые приводят к инвалидности. Около 80% среди всех пациентов с заболеваниями суставов составляют больные с остеоартрозом [1, 9]. С болями в спине в амбулаторную службу обращаются до 8% пациентов, доля патологии шейного отдела позвоночника и связанных с ней синдромов достигает 11%. При лечении больных с ревматическими заболеваниями врачи используют комплексную фармакотерапию, воздействуя одновременно на этиологические и патогенетические механизмы заболевания [6, 7].

В клинической практике показанием к назначению нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) является легкая или умеренная боль. При сильной или очень сильной боли применение НПВП допустимо, но в сочетании с препаратами, обладающими более высоким анальгетическим потенциалом. По механизму действия НПВП можно разделить на неселективно подавляющие активность ЦОГ-1, ЦОГ-2 и подавляющие преимущественно активность ЦОГ-2 [12]. К неселективным НПВП относятся производные различных слабых кислот: пропионовой (ибупрофен, кетопрофен, флорбипрофен, тиапрофен, напроксен), фенилусусной (диклофенак), индол/инденусусной (индометацин, метиндол, сулиндак), оксикамовой (пироксикам) [3, 5, 10]. При применении НПВП наблюдаются побочные явления и осложнения. Наиболее частым побочным эффектом является токсическое воздействие на слизистую оболочку пищеварительного тракта, проявляющееся развитием эрозивно-язвенного процесса в гастродуоденальной зоне, реальной возможностью осложнения язвенного процесса — кровотечением или перфорацией [8, 11, 13, 14]. Все это выдвигает необходимость изыскания новых химических классов НПВП. Синтез модифицированных аналогов биологически активных веществ природного происхождения является приоритетным направлением научных исследований для решения этого вопроса.

Результаты компьютерного прогноза возможных видов фармакологической активности 7,8-ди- и 1,7,8-тризамещенных 3-метилксантина, выполненных по программе ОРАКУЛ и PASS, свидетельствуют о высокой вероятности наличия анальгетических и противовоспа-

лительных свойств, что послужило основанием для проведения данных исследований.

Целью исследования было изучение зависимости противовоспалительной и анальгетической активности от химической структуры в ряду новых синтетических 7,8-ди- и 1,7,8-тризамещенных 3-метилксантина.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Анальгетическую активность 7,8-ди- и 1,7,8-тризамещенных 3-метилксантина (соед. 1-17) определяли на модели укусных «корчей» в опытах на белых крысах линии Вистар массой 140-180 г. Корчи вызывали внутрибрюшинным введением 0,75% водного раствора укусной кислоты в дозе 1 мл на 100 г массы тела животного. Подсчет числа корчей проводили спустя 20 мин. после внутрибрюшинного введения укусной кислоты в течение 30 мин. Исследуемые вещества вводили внутривентрикулярно в дозе 0,05 ЛД₅₀ с помощью специального зонда за 30 мин. до введения 0,75% водного раствора укусной кислоты. Уменьшение количества корчей у животных по сравнению с контрольной группой служило показателем анальгетической активности веществ. Анальгетическую активность выражали в процентах снижения числа укусных корчей у опытных животных по сравнению с контрольными группами [2].

Антиэкссудативный эффект 7,8-ди- и 1,7,8-тризамещенных 3-метилксантина (соед. 1-17) изучили на модели острого воспалительного отека, вызванного субплантарным введением флогогена — каррагинена. Опыты проведены на белых крысах линии Вистар обоего пола массой 140-180 г. Исследуемые вещества вводили в дозе 0,05 ЛД₅₀ внутривентрикулярно за 30 мин. до введения флогогенного агента. Контрольным группам вводили дистиллированную воду. Через 30 мин. под апоневроз задней лапки крысы вводили по 0,1 мл 1% водной суспензии каррагинена. С помощью онкометра измеряли объем лапки у крыс до начала опыта и через каждый час в течение 4 ч. Антиэкссудативную активность определяли по степени уменьшения экспериментального отека у опытных крыс по сравнению с контрольными и выражали в процентах по отношению к контролю. В качестве препарата сравнения использовали диклофенак-натрия (ЕД₅₀=8 мг/кг). Степень угнетения отека вычисляли по формуле:

$$\% \text{ угнетения} = \frac{Ук - У_0}{Ук} \cdot 100, \text{ где}$$

ТАБЛИЦА 1

Анальгетическая и противовоспалительная активность 7,8-ди- и 1,7,8-тризамещенных 3-метилксантина

Соединение, №	Доза мг/кг	Анальгетическая активность			Противовоспалительная активность		
		Количество корчей, M±m	% к контролю	Активность, %	Объем лапки через 4 ч, M±m	% к контролю	Активность, %
1	3,3	41,4±1,14*	80,1	19,9	1,30±0,04	58,8	41,2
2	17,5	27,9±1,06*	54,0	46,0	1,21±0,04	54,8	45,2
3	34,9	48,4±1,41	93,6	6,4	1,87±0,03	84,6	15,4
4	1,7	43,6±1,23	84,3	15,7	1,50±0,06	67,9	32,1
5	18,3	40,3±1,04*	77,9	22,1	1,43±0,04	64,7	35,3
6	3,7	40,0±1,11*	77,4	22,6	1,54±0,07	69,7	33,9
7	14,9	38,4±1,09*	74,3	25,7	1,49±0,09	67,4	32,6
Контроль	–	51,7±1,28	100	–	2,21±0,07	100	–
8	15,0	34,3±1,25*	67,4	32,6	1,66±0,06	71,2	28,8
9	37,5	30,6±1,19*	60,1	39,9	1,30±0,04	55,8	44,2
10	15,9	40,6±1,12*	79,8	20,2	2,07±0,0	88,8	11,2
11	36,9	42,0±1,01*	82,5	17,5	1,97±0,06	84,5	15,5
12	22,5	41,3±1,02*	81,1	18,9	2,17±0,07	93,1	6,9
13	6,6	35,7±1,37*	70,1	29,9	1,95±0,03	84,1	15,9
14	26,5	49,6±1,41	93,4	2,6	1,93±0,04	82,8	17,2
Контроль	–	50,9±1,29	100	–	2,33±0,07	100	–
15	15,3	48,1±1,30	95,6	4,4	1,86±0,10	82,3	17,7
16	16,5	42,6±1,14*	84,7	15,3	1,50±0,03	66,4	33,6
17	16,3	40,6±1,43*	80,7	19,3	1,91±0,05	84,5	15,5
Диклофенак	8,0	22,9±1,32*	54,5	45,5	1,25±0,06	55,3	44,7
Контроль	–	50,3±1,26	100	–	2,26±0,04	100	–

Примечание: * – при $p < 0,05$ с контролем.

Ук и Уо соответственно объем лапки в контроле и в опыте [2, 4].

Результаты обработаны методами вариационной статистики по t-критерию Стьюдента с использованием программного обеспечения «Windows-2000», электронных таблиц Excel и пакета математической обработки Mathcad-5,0.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Анализ экспериментальных данных (табл. 1) показывает, что 7,8-дизамещенные 3-метилксантина (соед. 1-4) у крыс уменьшают проявление рефлекторной реакции на химический раздражитель на 6,4-46%. Наиболее выраженную анальгетическую активность проявил 7-*n*-хлоробензил-8-*N,N'*-метилпиперазино-3-метилксантин (соед. 2), который в дозе 17,5 мг/кг вызывал уменьшение количества укусных корчей на 46% ($p < 0,05$). Замена в 7-м положении молекулы 3-метилксантина *n*-хлоробензильного (соед. 2) заместителя на *n*-метилбензильный (соед. 1), бензильный (соед. 3), а в 8-м – *N,N'*-метилпиперазинового на пиперазиновый (соед.

1, 4) радикалы приводит к уменьшению анальгетической активности.

Умеренную анальгетическую активность оказали большинство 1,7,8-тризамещенных 3-метилксантина (соед. 5-17), которые уменьшали количество корчей у крыс, вызванных раствором уксусной кислоты на 15,3-44,2%. Выраженное антиноцицептивное действие оказывает соединение 9-1-*n*-метилбензил-7-метил-8-*n*-хлоробензилметилтио-3-метилксантин, которое в дозе 37,5 мг/кг уменьшает количество укусных корчей на 39,9% ($p < 0,05$). Замена в 8-м положении молекулы 3-метилксантина *n*-хлоробензилметилтиольного (соед. 9) радикала на амид тиоуксусной кислоты (соед. 13), бензоилметилтиольный (соед. 10), *n*-хлоробензилтиольный (соед. 17), ацетилметилтиольный (соед. 12), *n*-метилбензилтиольный (соед. 16), фторбензилтиольный (соед. 11), метиловый эфир тиоуксусной кислоты (соед. 14) заместители приводит к уменьшению антиноцицептивной активности исследуемых веществ.

Антиэкссудативную активность оказывают 7,8-дизамещенные 3-метилксантина (соед. 1-4), которые уменьшают проявление экссу-

дательной реакции на действие флогенного агента на 15,4-45,2%. Наиболее выраженную антиэкссудативную активность проявило соединение 2-7-*n*-хлоробензил-8-*N,N'*-метилпиперазино-3-метилксантин, которое в дозе 17,2 мг/кг уменьшало развитие экспериментального отека лапки у крыс на 45,2%. Замена в 7-м положении молекулы 3-метилксантин *n*-хлоробензильного (соед. 2) на *n*-метилбензильный (соед. 1) бензильный (соед. 3), а в 8-м — *N,N'*-метилпиперазинового на пиперазиновый (соед. 1, 4) радикалы приводит к уменьшению противовоспалительной активности.

Умеренную антиэкссудативную активность оказали большинство 1,7,8-тризамещенных-3-метилксантина (соед. 5-17), которые угнетали развитие отека лапки у крыс на 15,5-44,2%, проявляя антифлогистическую активность. Выраженное антиэкссудативное действие оказывает соединение 9-1-*p*-метилбензил-7-метил-8-*p*-хлоробензилметилтио-3-метилксантин, которое в дозе 37,5 мг/кг уменьшает на 44,2% ($p < 0,05$) микроциркуляторные нарушения и проницаемость сосудов на месте введения флогенного агента. Замена в 8-м положении молекулы 3-метилксантина *p*-хлоробензилметилтиольного (соед. 9) радикала на *n*-метилбензилтиольный (соед. 16), *n*-хлоробензилтиольный (соед. 17) заместители приводит к уменьшению антиноцицептивной активности.

Противовоспалительный эффект метилксантинов [2, 5, 10] реализуется модулированием синтеза ряда цитокинов на фоне их введения — ингибированием экспрессии генов, ответственных за синтез провоспалительных цитокинов ФНО- α , IL-1 β , IL-6, IL-8, а также усилением экспрессии генов, ответственных за синтез противовоспалительных цитокинов IL-10 [14].

Введение в 8-е положение молекулы 3-метилксантина *p*-хлоробензилтиольного (соед. 15), амида тиоуксусной кислоты (соед. 13), бензоилметилтиольного (соед. 10), метилового эфира тиоуксусной кислоты (соед. 14) фторбензилтиольного (соед. 11) ацетилметилтиольного (соед. 12) заместителей приводит к утрате противовоспалительной активности.

ВЫВОДЫ

1. Наибольший анальгетический эффект (45,3%) и противовоспалительный эффект (44,2%) проявило соединение 2-7-*n*-хлоробензил-8-*N,N'*-метилпиперазино-3-метилксантин, которое сопоставимо с действием диклофенака.

2. Установлено, что 7,8-ди- и 1,7,8-тризамещенные 3-метилксантина являются перспективной группой органических веществ для дальнейшего целенаправленного синтеза и проведения фармакологического скрининга с целью создания на их основе новых нестероидных противовоспалительных средств.

ЛИТЕРАТУРА

1. Дзяк Г.В. Новые направления и перспективы противовоспалительной терапии в ревматологии / Матер. Укр. ревматол. школы. — К., 2002. — С. 24-41.
2. Доклінічні дослідження лікарських засобів / Під ред. О.В.Стефанова. — К.: Авіцена, 2001. — С. 433-443.
3. Лазебник Л.Б., Дроздов В.Н., Коломиец Е.В. Сравнительная эффективность и безопасность применения кетопрофена, лорноксикама, нимесулида и целекоксиба у больных остеоартрозом // Российский медицинский журнал. — 2004. — Т.12. — №14. — С. 844-847.
4. Лапач С.Н., Чубенко А.В., Бабич П.Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием EXCEL. — К.: Морион, 2000. — 320 с.
5. Машковский М.Д. Лекарственные средства: 15-е изд., перераб., испр. и доп. — М.: ООО «Изд-во «Новая волна», 2005. — 1200 с.
6. Насонов Е.Л. Нестероидные противовоспалительные препараты в ревматологии // Леч. врач. — 2006. — №2. — С. 50-53.
7. Насонов Е.Л. Сегодня в изучении патогенеза ревматических болезней на первый план выходят исследования механизмов хронического воспаления // Фарматека. — 2005. — №7 — С. 10-14.
8. Сороцкая В.Н., Каратеев А.Е. Желудочно-кишечные осложнения как одна из причин смерти больных ревматическими заболеваниями // Научно-практическая ревматология. — 2005. — №4. — С. 34-37.
9. Чичасова Н.В. Лечение хронического болевого синдрома в ревматологии // Лечащий врач. — 2003. — №1. — С. 16-19.
10. Шухов В.С. О нестероидных противовоспалительных средствах // Леч. врач. — 2004. — №2. — С. 48-51.
11. Takaoka Minoru, Uemura Shiro, Kawata Hiroyuk et al. Inflammatory response to acute myocardial infarction augments neointimal hyperplasia after vascular injury in a remote artery // Arteriosclerosis, thrombosis and vasc. biol. — 2006. — №9. — P. 698-672.
12. Bennet A., Villa G. Nimesulid: an NSAID that preferentially inhibits COX-2, and has various unique pharmacological activities // Exp. Opin. Pharmacotherapy. — 2000. — №1. — P. 277-286.
13. Lapane K.I., Pettiti J.J. The effect of nonsteroidal anti-inflammatory drugs on the use of gastroprotective medication in people with arthritis // Am. J. Manag. Care. — 2001. — Vol. 7. — P. 402-408.
14. Wolfe F., Anderson J., Burke T.A. et al. Gastroprotective therapy and risk of gastrointestinal ulcers: risk re-

duction by COX 2 therapy // J. Rheumatol. — 2002. — Vol. 29. — P. 467-473.

В.І.Корнієнко, Б.А.Самура, І.В.Кирєєв. Вивчення анальгетичної та протизапальної активності у ряду 7,8-ди- та 1,7,8-тризаміщених 3-метилксантину. Харків, Україна.

Ключові слова: 7,8-ди- і 1,7,8-тризаміщені 3-метилксантину, анальгетична і протизапальна активність.

Метою дослідження було вивчення протизапальної та анальгетичної активності вперше синтезованих 7,8-ди- та 1,7,8-тризаміщених 3-метилксантину. Дослідження анальгетичної активності проведено на щурах на моделі оцтових «корчів», а протизапальної — на моделі гострого запального набряку, викликаного флогогеним агентом. Виявлена сполука 2-7-п-хлоробензил-8-N,N'-метилпіперазино-3-метилксантин, який зменшує кількість оцтових корчів на 46%, а також пригнічує розвиток флогогенного набряку лапки щурів на 44,2% і за активністю зрівнюється з диклофенаком.

Встановлено, що 7,8-ди- і 1,7,8-тризаміщені 3-метилксантини є перспективною групою органічних речовин для подальшого синтезу і про-

ведення фармакологічного скринінгу з метою створення на їх основі речовин з анальгетичними і протизапальними властивостями.

V.I.Kornienko, B.A.Samura, I.V.Kireev. Investigation of analgesic and anti-inflammatory activity of ammonia salts of 1,7-disubstituted of xanthinyl-8-thioacetic acid. Kharkiv, Ukraine.

Key words: ammonia salts of 1,7-disubstituted of xanthinyl-8-thioacetic acid, analgesic, anti-inflammatory activity.

Screening of ammonia salts of 1,7-disubstituted of xanthinyl-8-thioacetic acid has been conducted and their influence on inflammatory process and sensitivity of visceral nociceptors have been studied. As a result of research of analgesic activity the compound 6 has been exposed, possessing analgesic action comparatively with activity of diclofenak. At research of anti-inflammatory activity the expressed anti-exsudative action was shown by the same compound which is not less then action of diclofenak. Ammonia salts of 1,7-disubstituted of xanthinyl-8-thioacetic acid are perspective for conducting of further synthesis and pharmacological screening with the purpose of creation on their basis of pharmacological substances with analgesic and anti-inflammatory action.

Надійшла до редакції 19.12.2008 р.

© Український журнал клінічної та лабораторної медицини, 2009
УДК 616 — 083.98: 616.15 — 076

Особенности изменения концентраций некоторых про- и противовоспалительных цитокинов у пациентов при критических состояниях инфекционного и неинфекционного генеза

И.В.Кузнецова

Донецкий национальный медицинский университет им. М.Горького, кафедра анестезиологии, интенсивной терапии, медицины неотложных состояний, лабораторной диагностики и клинической физиологии ФИПО
Донецк, Украина

Проведен сравнительный анализ изменений плазменных концентраций цитокинов ФНО- α , ИЛ-1 β , ИЛ-4, ИЛ-6 у 68 пациентов в критических состояниях инфекционного и неинфекционного генеза. Установлено статистически значимое ($p < 0,05$) более высокое содержание ФНО- α , ИЛ-1 β , ИЛ-6 у пациентов со

стабильной гемодинамикой, чем у пациентов с токсико-инфекционным или геморрагическим шоком. У больных с острой почечной недостаточностью обнаружено отсутствие закономерности в продукции изучаемых цитокинов в ответ на проведение гемодиализа. Таким образом, идентифицировать характер этиологического