

3. Хаитов Р.М. Иммунология / Р.М.Хаитов, Г.А.Игнатъева, И.Г.Сидорович. — М.: Медицина, 2000. — 432 с.
4. Шичкин В.П. Патогенетическое значение цитокинов и перспективы цитокиновой/антицитокиновой терапии / В.П.Шичкин // Иммунология. — 1998. — №2. — С. 9-13.
5. Offner P.J. Lung injury severity scoring in the era of lung protective mechanical ventilation: the  $\text{paO}_2/\text{FiO}_2$  ratio / P.J.Offner, E.E.More // J. Trauma. — 2003. — Vol. 55. — №2. — P. 285-289.
6. Sepsis and serum cytokine concentrations / P.Damas, J.-L.Canivet, D.Groote [et al.] // Critical Care Medicine. — 1997. — Vol. 25. — №3. — P. 405-412.

**І.В.Кузнецова. Особливості змінювання концентрацій деяких про- та антизапальних цитокінів у пацієнтів у критичних станах інфекційного та неінфекційного генезу. Донецьк, Україна.**

**Ключові слова:** критичні стани, цитокіни, системна запальна відповідь.

Проведено порівняльний аналіз змінювання плазмових концентрацій цитокінів ФНО- $\alpha$ , ІЛ-1 $\beta$ , ІЛ-4, ІЛ-6 у 68 пацієнтів, що знаходились у критичних станах інфекційного та неінфекційного генезу. Встановлено статистично значуща ( $p < 0,05$ ) більш висока концентрація ФНО- $\alpha$ , ІЛ-1 $\beta$ , ІЛ-6 у пацієнтів із стабільними показниками геодинаміки, ніж у пацієнтів із токсико-інфекційним чи ге-

моразичним шоком. У хворих на гостру ниркову недостатність виявлено відсутність закономірності щодо продукції цитокінів, що вивчалися, у відповідь на проведення гемодіалізу. Таким чином, ідентифікувати характер етіологічного фактору за спектром та ступенем інтенсивності продукції цитокінів неможливо. Плазмові концентрації цитокінів залежать від стану тканинної перфузії.

**I. V. Kuznetsova. The peculiarities of changes in the levels of some pro- and anti-inflammatory cytokines at critically patients infectious and non-infectious genesis. Donetsk, Ukraine.**

**Key words:** critically patients, cytokines, systemic inflammatory response syndrome. The comparing study in plasma levels of cytokines TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-8 at critically patients infectious and non-infectious genesis were provided. It was established the statistically valued higher ( $p < 0,05$ ) plasma levels of TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-8 at patients with stable hemodynamics versus patients with septic or hemorrhagic shock. At patients with acute renal failure there were revealed the absence of some typical changes of these plasma levels of cytokines after hemodialysis. Thus, it's impossible to identify the character of etiological factor in dependence on intensity of cytokines production. The levels of cytokines in plasma depend on condition of tissue perfusion.

Надійшла до редакції 15.02.2009 р.

© Український журнал клінічної та лабораторної медицини, 2009  
УДК 615.214: 547.857.4

## Экспериментальное исследование взаимодействия замещенных 3-метил-7-алкил-8-N, N-диалкиламиноксантинов с барбитуратами и аналептиками

И.В.Киреев

Национальный фармацевтический университет  
Харьков, Украина

Проведено експериментальне дослідження взаємодій замещенных 3-метил-7-алкил-8-N,N-диалкиламиноксантинов с барбитуратами. Большинство исследуемых веществ потенцируют снотворное действие эта-

минал-натрия. Наибольшую антипсихотическую активность проявило соединение 15, которое в дозе 14,6 мг/кг увеличивает продолжительность этаминал-натриевого сна у крыс на 108,7%. Соединение 5-7- $\beta$ -феноксиптил-

8-N,N-диэтиламиноксантин оказывает выраженное противосудорожное действие, предупреждает проявление экспериментальных клонических судорог, вызванных кордиамином. Замещенные 3-метил-7-алкил-8-N,N-диалкиламиноксантины являются перспективной группой органических веществ для дальнейшего проведения синтеза и фармакологического скрининга с целью создания на их основе эффективных нейротропных препаратов.

---

**Ключевые слова:** замещенные 3-метил-7-алкил-8-N,N-диалкиламиноксантины, антипсихотическая активность, противосудорожная активность.

---

## ВВЕДЕНИЕ

В создании новых лекарственных препаратов, оказывающих регулирующее влияние на функциональное состояние центральной нервной системы, основное значение принадлежит целенаправленному синтезу новых веществ на основании использования принципа комплиментарности структур лекарственного вещества и рецептора, принципа модификации молекул с целью улучшения их кинетических и динамических свойств [8]. По современным представлениям свойства нейротропных препаратов обусловлены их общими нейрохимическими механизмами действия, заключающимися в способности избирательно блокировать дофаминовые D<sub>2</sub>-рецепторы различных отделов головного мозга [1, 5, 6, 10].

В последнее десятилетие появились новые антипсихотические препараты: рисперидон, раклоприд, ремоксиприд, оланзапин и другие. Обладая сильным антипсихотическим эффектом, эти препараты реже вызывают экстрапирамидные расстройства, эффективны при резистентных формах к нейролептикам [4, 7, 9].

Несмотря на эффективность антипсихотических средств, клинические исследования выявили проявление ими побочного действия: аритмии, ортостатической гипотензии, сонливости, утомляемости, снижения внимания, аменореи, недержания мочи, увеличения массы тела, формирования хронической гипергликемии и опасности манифестации сахарного диабета [3, 13, 14].

В связи с этим на сегодняшний день актуальной проблемой современной психофарма-

кологии остается поиск новых соединений, обладающих высокой нейротропной активностью среди различных классов химических веществ и не имеющих нежелательных побочных эффектов [11, 12].

В этом плане синтез ксантиновых производных имеет важное теоретическое и практическое значение. На кафедрах органической и биологической химии Запорожского государственного медицинского университета около 50 лет проводится целенаправленный синтез в ряду замещенных и конденсированных производных ксантина под руководством докторов фармацевтических наук, профессоров Б.А.Приймак и Н.И.Романенко.

Целью работы было исследование антипсихотической и противосудорожной активности дизамененных 7-алкил-8-диалкиламиноксантинов.

Работа выполнена в рамках программы научно-исследовательских работ Национального фармацевтического университета по проблеме «Создание новых лекарственных препаратов» (№ государственной регистрации 0198U007008).

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучение взаимодействия замещенных 3-метил-7-алкил-8-N,N-диалкиламиноксантинов (соед. 1-18) с барбитуратами проведено на белых крысах линии Вистар массой 135-170 г по 7 животных в каждой группе. Контрольным группам животных внутрибрюшинно вводили этаминал-натрий в дозе 30 мг/кг, и продолжительность сна этой группы крыс принимали за 100%. Исследуемые вещества вводили внутрибрюшинно в дозе 0,05 ЛД<sub>50</sub>. Спустя 30 мин. крысам внутрибрюшинно вводили этаминал-натрий в дозе 30 мг/кг. О продолжительности барбитурового сна судили по времени, в течение которого крысы находились в боковом положении с момента потери рефлекса переворачивания [2].

Изучение антиконвульсивной активности замещенных 3-метил-7-алкил-8-N,N-диалкиламиноксантинов (соед. 1-18) проведено по тесту взаимодействия со средствами, возбуждающими центральную нервную систему. В качестве судорожных моделей были использованы судороги, вызываемые подкожным введением коразола в дозе 100 мг/кг, кордиамин — 300 мг/кг и камфоры — 1,2 г/кг, после чего животных помещали в индивидуальные, прозрачные, плек-

ТАБЛИЦА 1

## Взаимодействие 3-метил-7-алкил-8-N,N-диалкиламиноксантинов с барбитуратами (n=7)

Соединение, №	Доза, мг/кг	Продолжительность сна		Соединение, №	Доза, мг/кг	Продолжительность сна	
		M±m, мин.	% к контролю			M±m, мин.	% к контролю
1	4,5	105,8±5,3	113,2	11	19,1	112,7±7,1	122,8
2	6,1	116,9±4,8	125,0	12	13,4	118,5±6,4	129,1
Контроль	-	93,5±4,6	100	13	8,8	124,9±7,5*	136,1
3	3,5	112,6±5,1	117,7	14	7,0	102,1±6,1	111,2
4	6,6	168,5±6,8*	176,1	15	14,6	191,6±7,7*	208,7
5	7,7	198,6±7,3*	207,5	16	6,6	147,2±8,1*	160,4
6	9,5	182,4±8,1*	190,6	Контроль	-	91,8±5,7	100
7	12,3	152,6±7,5*	159,6	17	5,9	104,7±6,2	119,9
8	10,4	161,5±9,1*	168,5	18	8,3	98,5±5,7	112,8
9	8,6	89,4±6,2	93,4	Аминазин	5,0	187,4±12,3*	163,5
Контроль	-	95,7±5,4	100	Кофеин	101,0	63,9±6,4*	55,8
10	11,9	104,6±6,2	113,9	Контроль	-	114,6±6,6	100

сигласовые камеры и наблюдали в течение часа. Регистрировали время появления следующих показателей судорожного припадка: первого вздрагивания, возникновения первого ложного приступа клонических судорог, наступления приступа истинных клонических судорог,

развития тонических судорог с экстензией передних конечностей и полного тонико-экстензорного припадка с ригидностью задних конечностей (фаза тонической экстензии). Опыты выполнены на интактных белых крысах линии Вистар массой 130-160 г по 5 животных

ТАБЛИЦА 2

## Взаимодействие замещенных и аннелированных производных ксантина с аналептиками (n=5)

Соединение, №	Доза, мг/кг	Коразол 80 мг/кг		Кордиамин 300 мг/кг		Камфора 1,2 г/кг	
		Эффект взаимодействия	% погибших	Эффект взаимодействия	% погибших	Эффект взаимодействия	% погибших
1	4,5	-	0	-	0	-	0
2	6,1	+	0	-	20	--	40
3	3,5	-	20	--	20	--	20
4	6,6	+	0	+	0	+	0
5	7,7	++	0	+++	0	++	0
6	9,5	++	0	++	0	++	0
7	12,3	+	0	+	0	+	0
8	10,4	+	0	++	0	-	20
9	8,6	--	20	---	40	---	60
10	11,9	+	0	-	20	-	20
11	19,1	+	0	--	40	-	20
12	13,4	+	0	+	0	+	0
13	8,8	+	0	+	0	+	0
14	7,0	-	20	-	20	-	20
15	14,6	++	0	++	0	++	0
16	6,6	+	0	+	0	+	0
17	5,9	-	0	-	0	-	0
18	8,3	-	0	-	0	-	0
Мидокалм	10	+++	0	++++	0	++++	0
Фенобарбитал	10	++++	0	++++	0	++++	0

Примечания: + – слабый защитный эффект; ++ – противосудорожное действие; +++ – выраженное противосудорожное действие; ++++ – полная защита от судорог; - – отсутствие противосудорожного действия; -- – клонические судороги; --- – выраженные клонико-тонические судороги с падением животных на бок и четкой фазой тонической экстензии; ---- – клонико-тонические судороги с летальным исходом.

в каждой серии. Исследуемые вещества вводили внутривенно за 30 мин. до подкожного введения аналептиков. Критерием оценки антиконвульсивной активности служило изменение латентного периода наступления истинных судорог и их продолжительности [4].

Данные экспериментальных исследований обрабатывали общепринятыми методами вариационной статистики по t-критерию Стьюдента с использованием программного обеспечения «Windows-2000» и электронных таблиц Excel [4].

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Анализ представленных результатов показывает (табл. 1), что большинство замещенных 3-метил-7-алкил-8-N,N-диалкиламинооксантинов (соед. 1-18) проявляют синергизм к наркотическому действию этаминал-натрия. Среди исследуемых веществ (соед. 2-7) выраженное потенцирующее действие барбитуратов оказало соединение 5, которое в дозе 7,7 мг/кг вызывало увеличение продолжительности действия этаминал-натриевого сна на 107,5%. Замена в 7-м положении молекулы 7-алкил-8-N,N-диэтиламинооксантинов  $\beta$ -феноксипропильного (соед. 5) радикала на  $\beta$ -гидрокси- $\gamma$ -феноксипропильный (соед. 6),  $\gamma$ -хлорбутенильный (соед. 4),  $\beta$ -гидрокси- $\gamma$ -*n*-нитрофеноксипропильный (соед. 7) заместители приводит к уменьшению длительности синергетического действия данных веществ. Введение в аминогруппу молекулы 7-алкил-8-N,N-диэтиламинооксантинов, находящаяся в 8-м положении, двух  $\beta$ -оксиэтильных (соед. 8-12) радикалов вместо двух диэтильных (соед. 2-7) заместителей приводит к уменьшению длительности бокового положения и проявлению депримирующего эффекта.

Замена в аминогруппе, находящейся в 8-м положении, молекулы 7-алкил-8-N,N-диэтиламинооксантинов одного  $\beta$ -оксиэтильного (соед. 8-12) радикала на бензильный (соед. 13-18) приводит к более выраженному потенцированию действия барбитуратов. Среди изученных веществ наибольший антипсихотический эффект проявило соединение 15, которое в дозе 14,6 мг/кг вызвало увеличение продолжительности этаминал-натриевого сна на 108,7% ( $p < 0,01$ ). Замена в 7-м положении  $\beta$ , $\gamma$ -диоксипропильного (соед. 15) радикала на  $\beta$ -гидрокси- $\gamma$ -феноксипропильный (соед. 16),  $\beta$ , $\gamma$ -хлорбутенил-2 (соед. 13),  $\beta$ -феноксипропильный (соед. 14) заместители в 3-5 раз снижает пролонгирующее действие барбитуратов.

Исследование взаимодействия замещенных 3-метил-7-алкил-8-N,N-диалкиламинооксантинов с аналептиками показало (табл. 2), что соединения 4, 7, 12, 13 и 16 оказывают слабый защитный эффект от судорожного действия исследуемых аналептиков. Вещества, содержащие в 7-м положении молекулы 7-алкил-8-N,N-диэтиламинооксантинов  $\beta$ -гидрокси- $\gamma$ -феноксипропильный (соед. 6) и  $\beta$ , $\gamma$ -диоксипропильный (соед. 15), а в аминогруппе, находящейся в 8-м положении, два этильных (соед. 6), бензильный и  $\beta$ -оксиэтильный (соед. 15) заместители проявляли противосудорожное действие. При взаимодействии с кордиамином выраженное противосудорожное действие оказало соединение 5-7- $\beta$ -феноксипропил-8-N,N-диэтиламинооксантин, которое в дозе 7,7 мг/кг у животных не вызывало приступа клонических судорог. Все 100 животных выжили. После введения соединения 9 у животных наблюдали проявление приступа истинных клонических судорог и развития тонических судорог.

## ВЫВОДЫ

1. Наибольшую антипсихотическую активность проявило соединение 15, которое в дозе 14,6 мг/кг увеличивает продолжительность этаминал-натриевого сна у крыс на 108,7%.
2. Соединение 5-7- $\beta$ -феноксипропил-8-N,N-диэтиламинооксантин оказывает выраженное противосудорожное действие, предупреждает проявление экспериментальных клонических судорог, вызванных кордиамином.
3. Замещенные 3-метил-7-алкил-8-N,N-диалкиламинооксантины являются перспективной группой органических веществ для проведения синтеза и фармакологического скрининга с целью создания на их основе высокоэффективных нейротропных препаратов.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Арана Д. Фармакотерапия психических расстройств: Практ. справочное руководство: Пер. с англ. — М.: Бином, 2004. — 415 с.
2. Доклінічні дослідження лікарських засобів / За ред. О.В. Стефанова. — К.: Видавничий дім «Авіцена», 2001. — 528 с.
3. Машковский М.Д. Лекарственные средства. — Изд. 15-е, перераб., испр. и доп. — М.: ООО «Изд-во «Новая волна», 2005. — 1200 с.
4. Сернов Л.Н., Гацура В.В. Элементы экспериментальной фармакологии. — М., 2000. — 352 с.
5. Mou X.D., Zhang Z.J., Zhang X.R. et al. A functional polymorphism in the promoter region of leptin gene and antipsychotic agent-induced weight gain in schizophrenic patients: a study of nuclear family-based asso-

- ciation // Zhong Nan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban. — 2008. — Vol. 33. — №4. — P. 316-320.
6. Maruoka N., Murata T., Omata N. et al. Effects of vitamin E supplementation on plasma membrane permeabilization and fluidization induced by chlorpromazine in the rat brain // J. Psychopharmacol. — 2008. — Vol. 22. — №2. — P. 119-127.
  7. Bird Erin T., Parker Brian D., Kim Hyun Sun, Coffield K. Scott. Caffeine ingestion and lower urinary tract symptoms in healthy volunteers // Neurourol. and urodyn. — 2005. — Vol. 24. — №7. — С. 611-615.
  8. Suwalsky M., Villena F., Sotomayor C.P. et al. Human cells and cell membrane molecular models are affected in vitro by chlorpromazine // Biophys. Chem. — 2008. — Vol. 135. — №1-3. — P. 7-13.
  9. Kakuda T., Nozawa A., Unno T. et al. Inhibiting effects of theanine on caffeine stimulation evaluated by EEG in the rat // Biosci. Biotechnol. Biochem. — 2000. — Vol. 64. — №2. — P. 287-293.
  10. Keane M.A., James J.E., Hogan M.J. Effects of dietary caffeine on topographic EEG after controlling for withdrawal and withdrawal reversal // Neuropsychobiology. — 2007. — Vol. 56. — №4. — P. 197-207.
  11. Kerr A., Woods J., Ferguson J. Photocontact allergic and phototoxic studies of chlorproethazine // Photodermatol Photoimmunol Photomed. — 2008. — Vol. 24. — №1. — P. 11-15.
  12. Martin J.L., Pířez V., Sacristón M. et al. Meta-analysis of drop-out rates in randomised clinical trials, comparing typical and atypical antipsychotics in the treatment of schizophrenia // Eur. Psychiatry. — 2006. — Vol. 21. — №1. — P. 11-20.
  13. Barbosa L.R., Itri R., Caetano W. et al. Self-assembling of phenothiazine compounds investigated by small-angle X-ray scattering and electron paramagnetic resonance spectroscopy // J. Phys. Chem. B. — 2008. — Vol. 112. — №14. — P. 4261-4269.
  14. Tchekalarova J., Kubovč H., Mares P. Biphasic effect of chronic postnatal caffeine treatment on cortical epileptic afterdischarges during ontogenesis in rats // Brain Res. — 2006. — Vol. 1082. — №1. — P. 43-49.

**І.В.Кіреєв. Експериментальне дослідження взаємодії заміщених 3-метил-7-алкіл-8-*N,N*-діалкіламіноксантинів з барбітуратами та аналептиками. Харків, Україна.**

**Ключові слова:** заміщені 3-метил-7-алкіл-8-*N,N*-діалкіламіноксантини, антипсихотична активність, протисудомна активність.

Проведено експериментальне дослідження взаємодії заміщених 3-метил-7-алкіл-8-*N,N*-діалкіламіноксантинів з барбітуратами. Більшість досліджуваних речовин потенціюють снодійну дію етамінал-натрію. Найбільшу антипсихотичну активність проявила сполука 15, яка в дозі 14,6 мг/кг збільшує тривалість етамінал-натрієвого сну у щурів на 108,7%. Сполука 5-7-β-феноксіетил-8-*N,N*-діетиламіноксантин надає виражену протисудомну дію, попереджає прояв експериментальних клонічних судом, викликаних кордіаміном. Заміщені 3-метил-7-алкіл-8-*N,N*-діалкіламіноксантинів є перспективною групою органічних речовин для подальшого проведення синтезу та фармакологічного скринінгу з метою створення на їх основі ефективних нейротропних препаратів.

**I.V.Kireyev. Experimental investigation of interaction of disubstituted 3-methyl-7-alkil-8-*N,N*-dealkilaminoksantines with barbiturates and analeptics. Kharkiv, Ukraine.**

**Key words:** substituted 3-methyl-7-alkil-8-*n,n*-dealkilaminoksantines, antipsychotic activity, anticonvulsive activity.

Experimental investigation of interaction of substituted 3-methyl-7-alkil-8-*N,N*-dealkilaminoksantines with barbiturates was done. Majority of investigated substances potentiate the somnolent action of etaminal sodium. The most antipsychotic activity has compound No. 15, that in dose 14,6 mg/kg increases in 108,7% the duration of sleep caused by etaminal sodium at rates. Compound 5-7-β-phenoxyethyl-8-*N,N*-deethylaminoksantin have expressed anticonvulsive activity, prevent experimental clonical cramps caused by cordiamine. Substituted 3-methyl-7-alkil-8-*N,N*-dealkilaminoksantines are perspective group of organic substances for further synthesis and pharmacological screening with the purpose of creation on their basis effective neurotropic preparations.

Надійшла до редакції 14.01.2009 р.