

Влияние аммониевых солей n-(3-метил-7-ацетилметилксантинил-8-)пиперазиния на течение флогогенной воспалительной реакции

В.И.Корниенко, Б.А.Самура, Н.И.Романенко, О.А.Мартынюк

Харьковская зооветеринарная академия, Национальный фармацевтический университет,
Запорожский государственный медицинский университет
Харьков, Запорожье, Украина

Целью исследования было изучение влияния аммониевых солей N-(3-метил-7-ацетилметилксантинил-8-)пиперазиния на течение экспериментального воспалительного процесса. Исследования антиэкссудативной активности проведены на крысах линии Вистар на модели острого воспалительного отека, вызванного флогогенным агентом. Выявлена амониевая L-глутаматовая соль N-(3-метил-7-ацетилметилксантинил-8-)пиперазиния (соед. 4), уменьшающая развитие экссудативной реакции на действие флогогенного агента на 45,6%. Установлено, что аммониевые соли являются перспективной группой органических веществ для дальнейшего целенаправленного синтеза и проведения фармакологического скрининга с целью создания на их основе фармакологических веществ с противовоспалительными свойствами.

Ключевые слова: аммониевые соли N-(3-метил-7-ацетилметилксантинил-8-)пиперазиния, противовоспалительная активность.

ВВЕДЕНИЕ

Воспаление является универсальной рефлекторной реакцией организма на внешние и внутренние раздражители. Мышечно-скелетная боль локализуется в области спины в результате повреждения или функционального изменения структур нервной системы. Окончательный анализ поступающей ноцицептивной афферентной информации осуществляется сенсорной корой головного мозга. Сочетанное

взаимодействие этих структур приводит к восприятию и окончательной оценке боли с соответствующими поведенческими реакциями. Купирование боли, возникающей при раздражении периферических ноцицепторов, является важной проблемой современной клинической медицины [3, 6, 9].

Фармакологическая регуляция воспалительного процесса нестероидными противовоспалительными средствами (НПВС) продолжает привлекать внимание фармакологов и клиницистов [4, 13, 14]. Широко применяются для лечения воспалительных заболеваний ненаркотические анальгетики, а именно НПВС. Несмотря на эффективность их применения, в большинстве случаев характерным и частым побочным эффектом при применении НПВС является язвенное действие и развитие эрозивно-язвенного процесса в гастродуоденальной зоне. Кроме того, применение традиционных НПВС может способствовать обострению язвенной болезни и формированию одного из морфологических субстратов данного страдания – типичной хронической язвы. В настоящее время из-за широкого применения НПВС в клинической практике гастропатии представляют серьезную медико-социальную проблему [5, 6, 8, 11]. Серьезность прогноза определяется реальной возможностью осложнения язвенного процесса кровотечением или перфорацией, относящихся уже к угрожающим жизни состояниям с вероятностью летальных исходов [15].

В то время как неселективные НПВС таят угрозу развития язвенного поражения желудка и двенадцатиперстной кишки вследствие снижения синтеза гастропротекторных простагландинов, селективные блокаторы циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2) несут угрозу развития тромботических осложнений, в том числе инфаркта миокарда [7, 8, 10].

В связи с побочными эффектами НПВС, ограничивающими их применение у большой группы пациентов, ведется поиск новых фармакологических веществ, обладающих противовоспалительными свойствами.

Перспективной является группа метилксантинов, которые играют важную роль в организме. Противовоспалительный эффект метилксантинов реализуется посредством модулирования синтеза ряда цитокинов – ингибированием экспрессии генов, ответственных за синтез провоспалительных цитокинов [9, 12].

Результаты компьютерного прогноза, выполненного по программе RAAS, свидетельствуют о наличии у аммониевых солей N-(3-метил-7-ацетилметилксантинил-8-)пиперазиния противовоспалительных свойств.

Целью исследования было изучение зависимости противовоспалительной активности от химической структуры впервые синтезированных аммониевых солей N-(3-метил-7-ацетилметилксантинил-8-)пиперазиния.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Объектом исследований были избраны аммониевые соли N-(3-метил-7-ацетилметилксантинил-8-)пиперазиния (соед. 1-9), синтез которых осуществлялся на кафедре биологической химии Запорожского государственного медицинского университета под руководством доктора фармацевтических наук, профессора Н.И.Романенко.

Структура синтезированных соединений подтверждена с помощью современных физико-химических методов элементного анализа, УФ-, ИК-, ПМР- и масс-спектрометрии, встречным синтезом, а чистота синтезированных веществ контролировалась методом тонкослойной хроматографии. Данные вещества являются белыми кристаллическими порошками, без запаха, с горьким вкусом, растворимые в воде, легко растворимые в диметилфосфамиде, растворимые в спирте при нагревании, практически нерастворимые в эфире, хлороформе, ледяной уксусной кислоте.

Антиэкссудативный эффект исследуемых веществ изучили на модели острого воспалительного отека, вызванного субплантарным введением флогогена. Опыты проводили на белых крысах линии Вистар обоего пола массой 160-180 г. Исследуемые вещества вводили в дозе 0,05 ЛД₅₀ внутрижелудочно за 30 мин. до введения флогогенного агента. Контрольным группам вводили воду. Через 30 мин. под апоневроз задней лапки крысы вводили по 0,1 мл 1% водного раствора каррагинена. С помощью онкометра измеряли объем лапки крысы до начала опыта и в момент максимального развития отека – через 4 ч. Антиэкссудативную активность определяли по степени уменьшения экспериментального отека у опытных животных по сравнению с контрольными и выражали в %. В качестве препарата сравнения использовали диклофенак натрия (ЕД₅₀=8 мг/кг). Степень угнетения отека рассчитывали по формуле: % угнетения=(Ук-Уо)/Ук*100%, где Ук и

ТАБЛИЦА 1

Противовоспалительная активность аммониевых солей N-(3-метил-7-ацетилметилксантинил-8-)пиперазиния

Соединения, №	Шифр	Доза, мг/кг	Противовоспалительная активность			
			Объем лапки через 4 ч (M±m), мл	Доверительный интервал при p=0,05	В % к контролю	Угнетение воспалительного отека, % от контроля
1	γ-7992	19,0	1,48±0,09*	1,22÷1,70	64,9	35,1
2	γ-7993	16,5	1,38±0,08*	0,98÷1,58	60,5	39,5
3	γ-7994	40,8	2,31±0,11	2,04÷2,58	101,3	–
4	γ-7995	17,5	1,24±0,10*	1,24÷1,72	54,4	45,6
5	γ-7996	33,5	1,80±0,12*	1,51÷2,09	78,9	21,1
6	γ-7997	40,5	2,25±0,13	1,93÷2,57	98,6	1,4
7	γ-7998	21,0	2,18±0,12	1,89÷2,47	95,6	4,4
8	γ-7999	36,0	1,67±0,08*	1,47÷1,87	73,2	26,8
9	γ-8000	28,0	1,52±0,09*	1,30÷1,74	66,6	33,4
Контроль		–	2,28±0,07	2,11÷2,45	100	–
Диклофенак		8,0	1,29±0,09*	1,07÷1,51	56,6	43,4

Примечание: * – достоверность различий с контролем (p<0,05).

У₀ — соответственно объем лапки в контроле и в опыте [9, 10].

Полученные данные обработаны общепринятыми методами вариационной статистики по t-критерию Стьюдента с использованием программного обеспечения «Windows-2000», электронных таблиц Excel и пакета математической обработки Mathcad-5,0 [2, 6].

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Анализ результатов экспериментальных исследований (табл. 1) показывает, что аммониевые соли N-(3-метил-7-ацетилметилксантинил-8-)пиперазиния проявили умеренную антиэкссудативную активность. Большинство 3-метил-7-алкил-8-пиперидиноксантинов (соед. 1, 2, 4, 5, 8, 9) уменьшают развитие каррагенинового отека лапки крыс на 21,1-45,6%. Наибольшее противовоспалительное действие оказывает соединение 4, которое в дозе 17,5 мг/кг уменьшает развитие каррагенинового отека лапки у крыс на 45,6% ($p < 0,05$). Замена аммонийной L-глутаматной соли (соед. 4) на сукцинатную (соед. 2), оксалатную (соед. 1, 9), β-аминопропионатную (соед. 8) и цитратную (соед. 5) аммонийные соли приводит к уменьшению антиэкссудативной активности данных веществ. Замещение цитратной аммонийной соли (соед. 5) на пиперазиновую (соед. 3), L-α-аминопропионатную (соед. 7) и ацетатную (соед. 7) приводит к утрате противовоспалительных свойств.

Противоспалительный эффект аммониевых солей N-(3-метил-7-ацетил-метилксантинил-8-)пиперазиния [1, 3, 8], по-видимому, связан с модулированием синтеза ряда цитокинов на фоне их введения — ингибированием экспрессии генов, ответственных за синтез провоспалительных цитокинов (TNF-α, IL-1β, 1L-6, 1L-8), а также усилением экспрессии генов, ответственных за синтез противовоспалительных цитокинов (1L-10) [12].

Таким образом, наиболее выраженное антиэкссудативное действие выявлено у соед. 4, которое по активности сопоставимо с противовоспалительным эффектом диклофенака натрия. Установленные результаты позволяют рекомендовать аммониевые соли N-(3-метил-7-ацетилметилксантинил-8-)пиперазиния для последующего проведения синтеза и изучения фармакологической активности с целью создания на их основе фармакологических веществ с противовоспалительными свойствами.

ВЫВОДЫ

1. Наибольший антиэкссудативный эффект (45,6%) проявило соединение 4-7-этоксикарбонилметил-8-оксиметил-3-метилксантина, которое уменьшало раздражающее действие уксусной кислоты на висцеральные ноцицепторы.

2. 7-алкил-8-пиперидино-3-метилксантины являются перспективной группой органических веществ для дальнейшего целенаправленного синтеза и проведения фармакологического скрининга с целью создания на их основе нестероидных противовоспалительных средств.

ЛИТЕРАТУРА

1. Доклінічні дослідження лікарських засобів / За ред. О.В.Стефанова. — К.: Авіцена, 2001. — 528 с.
2. Лапач С.Н., Чубенко А.В., Бабич П.Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием EXCEL. — К.: Морион, 2000. — 320 с.
3. Машковский М.Д. Лекарственные средства. Изд. 15-е, перераб., испр. и доп. — М.: Новая волна, 2008. — 1206 с.
4. Насонов Е.Л. Применение нестероидных противовоспалительных препаратов // Российский медицинский журнал. — 2002. — Т.10. — №4. — С. 206-212.
5. Насонов Е.Л. Болевой синдром при патологии опорно-двигательного аппарата // Врач. — 2002. — №4. — С. 15.
6. Насонов Е.Л. Нестероидные противовоспалительные препараты в ревматологии // Леч. врач. — 2006. — №2. — С. 50-53.
7. Сернов Л.Н., Гацура В.В. Элементы экспериментальной фармакологии. — М.: Медицина, 2000. — 352 с.
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. Шухов В.С. О нестероидных противовоспалительных средствах // Леч. врач. — 2004. — №2. — С. 48-51
10. Brunton, L.L., Lazo, J.S., Parker, K.L. The Pharmacological Basis of Therapeutics. — Goodman & Gilman's, 11th ed., 2006. — McGraw Hill, New York. — P. 727-733.
11. Lapane K.L., 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.
12. Wolfe F., Anderson J., Burke T.A. et al. Gastroprotective therapy and risk of gastrointestinal ulcers: risk reduction by COX 2 therapy // J. Rheumatol. — 2002. — Vol. 29. — P. 467-473.
13. Takaoka Minoru, Uemura Shiro, Kawata Hiroyuki 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. 360-365.

14. Amin A., Hamza A.A. Oxidative stress mediates drug-induced hepatotoxicity in rats: a possible role of DNA fragmentation // *Toxicology*. — 2005. — Vol. 208. — №3. — С. 367-375.
15. Tripathi K.D. *Essentials of medical pharmacology*. — 5.e.: Jaypee Brothers Medical publishers (P) LTD, New Delhi, 2004. — 875 p.
16. Wan-Jun Luo, Jian-Fang Qian, Hai-He Jiang. Pretreatment with aminophylline reduces release of Troponin I and neutrophil activation in the myocardium of patients undergoing cardioplegic arrest // *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*. — 2007. — Vol. 31. — №3. — P. 360-365.

В.І.Корнієнко, Б.А.Самура, Н.І.Романенко, О.О.Мартинюк. Вплив амонієвих солей N-(3-метил-7-ацетилметилксантиніл-8-)піперазину на перебіг флогогенної запальної реакції. Харків, Україна.

Ключові слова: амонієві солі N-(3-метил-7-ацетилметилксантиніл-8-)піперазину, протизапальна активність.

Метою дослідження було вивчення впливу амонієвих солей N-(3-метил-7-ацетилметилксантиніл-8-)піперазину на перебіг експериментального запального процесу. Дослідження антиексудативної активності проведені на щурах лінії Вістар на моделі гострого запального набряку, спричиненого флогогенним агентом. Виявлена амонієва L-глутаматова сіль N-(3-метил-7-ацетилметилксантиніл-8-)піперазину (спол. 4), яка зменшує розвиток ексудативної реакції під впливом флогог-

енного агента на 45,6%. Встановлено, що амонієві солі є перспективною групою органічних речовин для подальшого цілеспрямованого синтезу і проведення фармакологічного скринінгу з метою створення на їх основі фармакологічних речовин з протизапальними властивостями.

V.I.Kornienko, B.A.Samura, N.I.Romanenko, O.A.Martinyuk. Influence of ammonium salts of n-(3-methyl-7-acetylmethylxanthinyl-8-)piperaziniy on motion of flogogenic inflammatory reaction. Kharkov, Ukraine

Key words: ammonium salts of N-(3-methyl-7-acetylmethylxanthinyl-8-)piperaziniy, anti-inflammatory activity.

Purpose of research was a study of influence of ammonium salts of N-(3-methyl-7-acetylmethylxanthinyl-8-)piperaziniy on motion of experimental inflammatory process. Research of antiedema activity has been conducted on rats of the Wistar line on the model of acute inflammatory edema caused by flogogenic agent. It was found out that L-glutamat ammonium salt of N-(3-methyl-7-acetylmethylxanthinyl-8-)piperaziniy (comp. 4) diminishes development of exudative reaction by the action of flogogenic agent to 45,6%. It is set that ammonium salts are the perspective group of organic compounds for subsequent purposeful synthesis and lead through of pharmacological screening with the purpose of pharmacological compounds with anti-inflammatory properties creation.

Надійшла до редакції 05.02.2011 р.