

**ИССЛЕДОВАНИЕ АНАЛЬГЕТИЧЕСКОЙ И
АНТИЭКССУДАТИВНОЙ АКТИВНОСТИ
АММОНИЙНЫХ СОЛЕЙ ЗАМЕЩЕННЫХ
ИМИДАЗО-[1,2-f]КСАНТИНИЛ-8-
ПРОПИОНОВОЙ КИСЛОТЫ**

**В.И. Корниенко, Б.А. Самура, Н.И. Романенко,
М.В.Глущенко**

*Харьковская государственная зооветеринарная академия
Национальный фармацевтический университет (Харьков)
Запорожский государственный медицинский университет*

Вступление

Способность нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) влиять на важнейшие патологические процессы в организме больного определила широкий спектр их применения в различных областях медицины. НПВП являются основными препаратами при лечении ревматических, невралгических болей, сердечно-сосудистых заболеваний [8, 9, 12]. Сравнительная дешевизна и эффективность расширили сферу их применения в различных разделах клинической медицины и обеспечили необычайную популярность этих препаратов у населения [3].

Внедрение в клиническую практику НПВП нового класса - селективных (нимесулид и др.) и специфических ингибиторов ЦОГ-2 (коксибов) позволило в значительной степени снизить количество побочных реакций НПВП в терапевтической клинике. Однако при длительном приеме специфических ингибиторов ЦОГ-2 потенциальный риск все же остается, что не позволяет считать их идеальными препаратами класса НПВП [6,7,15].

Большинство НПВП обладают способностью подавлять активность циклооксигеназы (ЦОГ), которая в присутствии молекулярного кислорода катализирует две основные реакции (ЦОГ-1 и ЦОГ-2) в превращении арахидоновой кислоты. По механизму действия нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) можно разделить на неселективно подав-

Проблеми екологічної та медичної генетики і клінічної імунології

ляющие активность ЦОГ-1, ЦОГ-2 и подавляющие преимущественно активность ЦОГ-2 [10]. К неселективным НПВП относятся производные различных слабых кислот: пропионовой (ибупрофен, кетопрофен, тиапрофен, напроксен), фенилуксусной (диклофенак), индол/инденуксусной (индометацин, метиндол, сулиндак), оксикамовой (пироксикам) [3].

Характерным побочным эффектом при применении НПВП является ulcerогенное действие и развитие эрозивно-язвенного процесса в гастродуоденальной зоне и формированию типичной хронической язвы [4, 5].

Ограничения противовоспалительной терапии НПВП обоих классов - неселективными и селективными блокаторами циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2) разочаровывают. В то время как неселективные НПВС таят угрозу развития язвенного поражения вследствие снижения синтеза гастропротекторных простагландинов, селективные блокаторы ЦОГ-2 несут угрозу развития тромботических осложнений и инфаркта миокарда [6, 13, 14].

Результаты компьютерного прогноза видов фармакологической активности аммонийных солей замещенных имидазо[1,2-f]ксантинил-8-пропионовой кислоты выполненные по программе ОРАКУЛ и PASS свидетельствуют о наличии противовоспалительных и анальгетических свойств, что послужило основанием для проведения данных исследований.

Связь работы с научными программами, планами, темами: исследование выполнено в рамках совместной научно-исследовательской работы Харьковской государственной зооветеринарной академии, Национального фармацевтического университета (Харьков) и Запорожского государственного медицинского университета "Исследование фармакологической активности солей замещенных имидазо[1,2-f]ксантинил-8-пропионовой кислоты" (№ госрегистрации 0106U007461).

Целью исследования явилось изучение анальгетической и противовоспалительной активностей аммонийных солей замещенных имидазо[1,2-f]ксантинил-8-пропионовой кислоты.

Материал и методы исследований

Анальгетическую активность аммонийных солей замещенных имидазо[1,2-f]ксантинил-8-пропионовой кислоты (соед. 1-

Актуальні проблеми фармації та фармакотерапії

14) исследовали на модели "уксусных корчей" в опытах на белых крысах линии Вистар массой 130-180 г. Корчи вызывали внутрибрюшинным введением 0,75% водного раствора уксусной кислоты в дозе 1 мл на 100 г массы тела животного. Подсчет числа корчей проводили спустя 20 минут после внутрибрюшинного введения уксусной кислоты в течение 30 минут. Изучаемые вещества вводили внутривентрикулярно в дозе 0,05 ЛД₅₀, с помощью специального зонда, за 30 минут до введения уксусной кислоты. Уменьшение количества корчей у животных, по сравнению с контрольной группой, служило показателем анальгетической активности исследуемых веществ. Анальгетическую активность выражали в процентах снижения числа уксусных корчей в опытных животных по сравнению с контрольными группами [1].

Антиэкссудативный эффект аммонийных солей замещенных имидазо[1,2-f]ксантинил-8-пропионовой кислоты (соед. 1-14) изучили на модели острого воспалительного отека, вызванного субплантарным введением флогогена - каррагинина. Опыты проведены на белых крысах линии Вистар обоего пола массой 145-180 г. Исследуемые вещества вводили в дозе 0,05 ЛД₅₀ внутривентрикулярно за 30 минут до введения флогогенного агента. Контрольным группам вводили воду. Через 30 минут под апоневроз задней лапки крысы вводили по 0,1 мл 1% водной суспензии каррагинина. С помощью онкометра измеряли объем до начала опыта и в момент максимального развития отека - через 4 часа. Антиэкссудативную активность определяли по степени уменьшения флогогенного отека у опытных по сравнению с контрольными крысами и выражали в процентах. Препаратом сравнения был использован диклофенак (ЕД₅₀ = 8 мг/кг). Степень угнетения отека рассчитывали по формуле:

$$\% \text{ угнетения} = \frac{U_k - U_0}{U_k} \cdot 100, \text{ где}$$

U_k и U₀ соответственно объем лапки в контроле и в опыте [1,2].

При проведении экспериментальных исследований животные находились в стандартных условиях согласно с нормами и

принципами Директивы Совета ЕС по вопросам защиты хребетных животных, которых используют для экспериментальных и других научных целей [1]. Полученные данные обработаны методами вариационной статистики по критерию t Стьюдента с использованием программного обеспечения "Windows-2000", электронных таблиц Excel.

Полученные результаты и их обсуждение

Анализ экспериментальных данных (табл.1) показывает, что среди аммонийных солей замещенных 1-метилимидазо[1,2-f]ксантинил-8-пропионовой кислоты (соед. 1-5) выраженную анальгетическую активность проявили морфолиновая (соед. 4) и моноэтаноламиновая (соед. 5) соли 1-метилимидазо[1,2-f]ксантинил-8-пропионовой кислоты (соед. 5), которые в дозе 26 мг/кг и 32,5 мг/кг вызывали у крыс уменьшение количества уксусных корчей на 47,9% и 42,2% (p < 0,05), соответственно. Замена морфолинового остатка молекулы 1-метилимидазо[1,2-f]ксантинил-8-пропионовой кислоты (соед. 4) на моноэтаноламиновое (соед. 5) диэтиламинового (соед. 3), пиперидинового (соед. 2) и 4'-метилпиперидинового (соед. 1) основание приводит к снижению обезболивающего эффекта.

Большинство аммонийных солей замещенных имидазо[1,2-f]ксантинил-8-пропионовой кислоты (соед. 6-14), проявили анальгетическую активность, уменьшая количество корчей у крыс на 20,4% - 39,1%. Выраженное антиноцицептивное действие оказывает соединение 5, которое уменьшает количество уксусных корчей на 39,1% (p < 0,05). Анальгетическую активность исследованных аммонийных солей замещенных имидазо[1,2-f]ксантинил-8-пропионовой кислоты можно расположить в следующем порядке: 4'-метилпиперидиновая (соед. 6) > пиперидиновая (соед. 12) > диэтиламиновая (соед. 11) > N-бензил-N-β-гидроксиэтиламиновая (соед. 9) > морфолиновая (соед. 13) > этилендиаминовая (соед. 7) > моноэтаноламиновая (соед. 6) > метиламиновая (соед. 8).

Результаты изучения антиэкссудативной активности аммонийных солей замещенных имидазо[1,2-f]ксантинил-8-пропионовой кислоты (соед. 1-17) представлены в табл. 1.

Таблица 1

Анальгетическая и противовоспалительная аммонийных солей замещенных имидазо[1,2-f]ксантинил-8-пропионовой кислоты (n=7)

Соединение №№	Доза мг/кг	Анальгетическая активность			Противовоспалительная активность		
		количество корчей	% к контролю	активность в %	объем лапки через 4 часа, мл	% к контролю	активность в %
1	23,5	35,0±1,72	68,8	31,2	1,68±0,06	74,0	26,0
2	43,5	30,9±1,60	60,7	39,3	1,53±0,04	67,4	32,6
3	4,5	29,0±1,98	57,0	43,0	1,42±0,03	62,6	37,4
Контроль	—	50,9±1,42	100	—	2,27±0,06	100	—
4	26,0	25,3±1,34	52,1	47,9	1,24±0,04	55,4	44,6
5	32,5	28,1±1,65	57,8	42,2	1,32±0,04	58,9	41,1
6	50,0	29,6±1,36	60,9	39,1	1,58±0,09	70,5	29,5
7	15,8	37,7±2,06	77,6	22,4	1,76±0,05	78,6	21,4
8	33,5	38,7±1,89	79,6	20,4	1,86±0,05	83,0	17,0
9	50,0	32,2±1,49	66,3	23,7	1,82±0,03	81,3	18,7
10	17,3	47,3±0,97	97,3	2,7	2,21±0,05	98,7	1,3
Контроль	—	48,6±1,56	100	—	2,24±0,06	100	—
11	26,5	35,8±2,20	71,5	28,5	1,69±0,05	74,8	25,2
12	36,5	30,3±1,8	60,5	29,5	1,61±0,03	71,2	28,8
13	7,0	38,7±1,60	77,2	22,8	1,76±0,04	77,9	22,1
14	43,9	39,1±2,04	78,0	22,0	1,82±0,04	80,5	19,5
Диклофенак	8,0	27,5±1,34	54,9	45,1	1,23±0,05	54,4	45,6
Контроль	—	50,1±1,5	100	—	2,26±0,04	100	—

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

Установлено, что среди аммонийных солей замещенных 1-метилимидазо[1,2-f]ксантинил-8-пропионовой кислоты (соед. 1-5) выраженную противовоспалительную активность проявили морфолиновая (соед. 4) и моноэтаноламинавая (соед. 5) соли 1-метилимидазо[1,2-f]ксантинил-8-пропионовой кислоты, кото-

рые в дозе 26 мг/кг и 32,5 мг/кг вызвали угнетение развития флогогенного отека лапки у крыс на 44,6% и 41,1% ($p < 0,05$), соответственно.

Умеренную антифлогистическую активность проявили большинство аммонийных солей замещенных имидазо[1,2-f]ксантинил-8-пропионовой кислоты (соед. 7-17), которые угнетают проявление экссудативной реакции на действие флогогенного агента на 17%-29,5%. Соединение 6, в дозе 7,2 мг/кг, вызывало угнетение развития флогогенного отека лапки у крыс на 50% ($p < 0,05$). Замена 4'-метилпиперидинового (соед. 6) остатка в молекуле замещенных имидазо[1,2-f]ксантинил-8-пропионовой кислоты на пиперидиновый (соед. 12), диэтиламинавый (соед. 11), морфолиновый (соед. 13), моноэтаноламинавый (соед. 14), N-бензил-N-β-гидроксиэтиламинавый (соед. 9), метиламинавый (соед. 8) заместители приводит к уменьшению антифлогистической активности.

Выводы

1. Исследованы анальгетическая и противовоспалительная активности аммонийных солей замещенных имидазо[1,2-f]ксантинил-8-пропионовой кислоты. Морфолиновая (соед. 4) и моноэтаноламинавая (соед. 5) соли 1-метилимидазо[1,2-f]ксантинил-8-пропионовой кислоты снижали чувствительность висцеральных ноцицепторов на 47,9% и 42,2%, соответственно.

2. Выявлено соединение 4, обладающее антиноцицептивным и антифлогистическим действием, не уступающее по анальгетической и противовоспалительной активности диклофенаку, что представляется перспективным для изучения его специфической активности в качестве нестероидного противовоспалительного препарата.

3. Установлено, что аммонийные соли замещенных имидазо[1,2-f]ксантинил-8-пропионовой кислоты являются перспективной группой органических веществ для дальнейшего целенаправленного синтеза и проведения фармакологического скрининга с целью создания новых нестероидных противовоспалительных средств.

Литература

1. Доклінічні дослідження лікарських засобів / под ред. О.В.Стефанова. - Київ: Авіцена, 2001. - 528 с.
2. Лапач С.Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel / С.Н.Лапач, А.В.Чубенко, П.Н.Бабич - Київ: Морион, 2000. - 320 с.
3. Машковский М.Д. Лекарственные средства / М.Д. Машковский. - 15-е изд., перераб., испр. и доп. - М.: Новая волна, 2005. - 1200 с.
4. Насонов Е.Л. Сегодня в изучении патогенеза ревматических болезней на первый план выходят исследования механизмов хронического воспаления / Е.Л. Насонов // Фарматека. - 2005. - № 7. - С. 10-14.
5. 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.
6. Celecoxib versus naproxen and diclofenac in osteoarthritis patients: SUCCESS-1 study / G.Singh, J.Fort, J.Goldstein [e.a.] // Am. J. Med. - 2006. - Vol. 119. - P. 255-266.
7. Cyclooxygenase inhibitors and the antiplatelet effects of aspirin. / F.Catella-Lawson, M.P.Reilly, S.C.Kupoor [e.a.] // N. Engl. J. Med. - 2001. - Vol. 345. - P. 1809-1817.
8. Morgan T. The effect of nonsteroidal anti-inflammatory drugs on blood pressure in patients treated with different antihypertensive drugs / T.Morgan, A.Anderson // J. Clin. Hypertens. - 2003. - Vol. 5, № 1. - P. :53-57.
9. Non-steroidal antiinflammatory drugs and risk of serious coronary heart disease: an observational cohort study / W.A.Ray, C.M.Stein, K.Hall [e.a.] // Lancet. - 2002. - Vol. 359, № 12. - P. 118-123.
10. Ouellet M. Mechanism of acetaminophen inhibition of cyclooxygenase isoforms / M.Ouellet, M.D.Percival // Arch. Biochem. Biophys. - 2001. - Vol. 387. - P. 273-280.
11. Pharmacological and clinical profile of meloxicam /

- F.Degner, S.Lanes, J.van Ryn, R.Sigmund / Therapeutic robes of Selective COX-2 inhibitors // Ed. Vane J.R. and Batting R.M. - 2001. - P. 498-523.
12. Rheumatoid arthritis is an independent risk factor for multi-vessel coronary artery disease: a case control study / K.J.Warrington, P.D.Kent, R.L.Frye [e.a.] // Arthritis Res. Ther. - 2005. - Vol. 7, № 5. - P. 984-991.
 13. Risk of death or reinfarction associated with the use of selective cyclooxygenase-2 inhibitors and nonselective nonsteroidal antiinflammatory drugs after acute myocardial infarction / G.Gislason, S.Jacobsen, J.Rasmussen [e.a.] // Circulation. - 2006. - Vol. 113, № 25. - P. 2906-2913.
 14. 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. Mc Cune [e.a.] // Arthritis Rheum. - 2000. - Vol. 43. - P. 1891-1896.
 15. Tolerability and adverse events in clinical trials of celecoxib in osteoarthritis and rheumatoid arthritis: systematic review and meta-analysis of information from company clinical trial reports / R.A.Moore, S.Derry, G.T.Makinson [e.a.] // Arthr. Research and Ther. - 2005. - № 3. - P. 644-665.

Резюме

Корниенко В.И., Самура Б.А., Романенко Н.И., Глущенко М.В.
Исследование анальгетической и антиэкссудативной активности аммонийных солей замещенных имидазо-[1,2-f]ксантинил-8-пропионовой кислоты.

Проведены скрининговые исследования аммонийных солей замещенных имидазо[1,2-f]ксантинил-8-пропионовой кислоты изучено их влияние на чувствительность висцеральных ноцицепторов и течение воспалительного процесса. В результате исследования выявлено соединение 4, обладающее анальгетическим и антиэкссудативным действием сопоставимое с действием диклофенака. Аммонийные соли замещенных имидазо[1,2-f]ксантинил-8-пропионовой кислоты являются перспективной группой соединений для дальнейшего проведения синтеза и поиска новых фармакологических веществ с анальгетическими и противовоспалительными свойствами нестероидной структуры.

Ключевые слова: аммонийные соли замещенных имидазо[1,2-f]ксантинил-8-пропионовой кислоты, анальгетическая активность, противовоспалительная активность.

Резюме

Корнієнко В.І., Самура Б.А., Романенко М.І., Глушенко М.В.
 Дослідження анальгетичної та антиексудативної активності амонійних солей заміщених імідазо-[1,2-*f*]ксантиніл-8-пропіонової кислоти.

Проведені скринінгові дослідження амонійних солей заміщених імідазо-[1,2-*f*]ксантиніл-8-пропіонової кислоти, вивчений їх вплив на перебіг запального процесу і чутливість вісцеральних ноцицепторів. У результаті експериментального дослідження анальгетичної активності виявлена сполука 4, яка має знеболюючу дію, співставлену з дією диклофенаку. Сполука 4 також виявила антиексудативну дію практично на рівні вище названого препарату порівняння. Амонійні солі заміщених імідазо-[1,2-*f*]ксантиніл-8-пропіонової кислоти є перспективною групою сполук для подальшого проведення синтезу і пошуку нових фармакологічних речовин з анальгетичними і протизапальними властивостями.

Ключові слова: амонійні солі заміщених імідазо-[1,2-*f*]ксантиніл-8-пропіонової кислоти, анальгетична активність, протизапальна активність.

Summary

Kornienko V.I., Samura B.A., Romanenko M.I., Glushchenko M.V. Investigation of analgesic and anti-exsudative activity of ammonia salts substituted imidazo-[1,2-*f*]xanthinyl-8-propionic acid.

Screening investigations of ammonia salts substituted of imidazo[1,2-*f*]xanthinyl-propionic acid have been conducted and their influence on inflammatory process and sensitiveness of visceral nociceptors have been studied. As a result of experimental research of analgesic activity the compound 4 has been exposed, possessing analgesic action comparatively with activity of diclofenac. The compound 4 also has shown anti-exudative activity practically on the level of diclofenac. Ammonia salts substituted of imidazo[1,2-*f*]xanthinyl-propionic acid are the perspective group for further synthesis and search of new pharmacological substances with analgesic and anti-inflammatory abilities.

Key words: ammonia salts substituted of imidazo[1,2-*f*]xanthinyl-propionic acid, analgesic, anti-inflammatory activity.

Рецензент: д.фарм.н., проф. О.П.Гудзенко

УДК 616.316.5-002-022-092:612.017.1

ВПЛИВ ІМУНОМАКСУ НА СТАН КЛІТИННОЇ ЛАНКИ ІМУНІТЕТУ У ХВОРИХ НА КРАСНУХУ

І.В.Лоскутова, В.М.Фролов

*Луганський державний медичний університет
 Відділ екологічної генетики та імунології Українського
 наукового центру медичної генетики АМН України*

Вступ

Краснушна інфекція є розповсюдженою вірусною хворобою, з високим рівнем захворюваності серед осіб молодого найбільш працездатного віку [8,15,16]. За останній час підвищилася частота виникнення краснухи у дорослих, причому хвороба перебігає більш тяжко, ніж у дітей, із вираженою інтоксикацією та лихоманкою [2,9,14]. Стан імунної системи при вірусних інфекціях, зокрема при краснусі, відіграє ключову роль в розвитку и перебігу патологічного процесу, але з іншого боку краснуха може привести до розвитку вторинного імунодефіцитного стану, що може індукувати ускладнення захворювання [7,12]. У дорослих при краснусі можуть розвинути ускладнення у вигляді артропатій дрібних суглобів кисті або стопи, що пов'язано із відкладенням в них імунних комплексів. Дисбаланс імунної системи може бути причиною його появи та розвитку ускладнень та резистентністю до лікування традиційними засобами [10,14].

Встановлено, що при краснусі часто виникають вторинні імунодефіцитні стани (ВІДС), які пов'язані з дефектом взаємодії Т-клітин, макрофагів і продукції цитокінів, причому ступінь виразності імунних порушень корелює в клінічному плані з тяжкістю перебігу захворювання та наявністю ускладнень [7,14]. Останнім часом для удосконалення підходів до відновлення імунного гомеостазу у хворих на краснуху з наявністю ВІДС, нашу увагу привернула можливість використання сучасного імуноактивного препарату імуномаксу [5]. Імуномакс - це кислий пептидоглікан рослинного походження, який відноситься до фармакологічної