

ИССЛЕДОВАНИЕ АНТИНОЦИЦЕПТИВНОЙ АКТИВНОСТИ 7-ЗАМЕЩЕННЫХ-8-ПИРИДИНОКСАНТИНОВ

Л.В.Григорьева, Б.А.Самура, А.В.Матвийчук

*Харьковский национальный университет им. В.Н. Каразина
Национальный фармацевтический университет (Харьков)*

Вступление

Боль сопровождает течение большинства заболеваний у человека. Синдром при остеоартрозе, особенно в начале болезни, выражен не столь сильно, как при хронических воспалительных ревматических заболеваниях. Развитие боли приводит к функциональным нарушениям деятельности сердечно-сосудистой системы, дыхания, пищеварения и др. [3, 11]. Основным механизмом, приводящим к развитию болевого синдрома, считается постепенная деградация и снижение синтеза матрикса хряща, потеря им своих амортизационных свойств, нарушение костного обмена с развитием остеофитов [4, 12].

Для купирования болевого синдрома широко применяются ненаркотические анальгетики, а именно нестероидные противовоспалительные средства (НПВС), обладающие анальгетическими свойствами [2, 8, 13]. Однако большинство препаратов данной группы являются высокотоксичными, недостаточно эффективными и могут оказывать нежелательное побочное действие. Длительный прием неселективных НПВС связан с риском развития побочных эффектов: гастропатии, нефропатии, с ухудшением течения артериальной гипертензии и сердечно-сосудистой недостаточности, особенно у больных пожилого возраста [6, 7]. Появление НПВС, подавляющих синтез циклооксигеназы ЦОГ-2, позволяет повысить безопасность лечения этого контингента больных [9].

Анальгетические эффекты НПВС определяются ингибированием фермента ЦОГ-2, а встречающиеся побочные эффекты (поражение желудоч-но-кишечного тракта, нарушение функ-

ции почек и агрегации тромбоцитов) - ингибированием ЦОГ-1. Особенно высок риск осложнений лекарственной терапии НПВС у лиц пожилого и старческого возраста [14, 15]. Поэтому в последние годы особое внимание привлечено к разработке препаратов нового поколения. В связи с этим, поиск более активных препаратов с малой токсичностью остается актуальным вопросом современной медицины.

Результаты компьютерного прогноза возможных видов фармакологической активности выполненных по программе PASS свидетельствуют о наличии у 7-замещенных-8-пиридиноксантинов анальгетических свойств, что послужило основанием для проведения данных исследований.

Связь работы с научными программами, планами, темами: исследование выполнено в соответствии с основным планом научно-исследовательских работ (НИР) Национального фармацевтического университета и является фрагментом НИР "Создание новых лекарственных препаратов" (№ государственной регистрации 0108U007008)/

Целью настоящего исследования было изучение антиноцицептивной активности от химической структуры в ряду впервые синтезированных 7-замещенных-8-пиридиноксантинов.

Материалы и методы исследований

Объектом исследований были взяты 7-замещенные-8-пиридиноксантинов (соед: 1-38). Антиноцицептивную активность определяли на модели "уксусных корчей" в опытах на белых крысах линии Вистар обоего пола массой 170-190 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 в виде 3-5% водной суспензии, стабилизированной твином-80, в дозе 0,05 ЛД₅₀, вводили внутривентрикулярно с помощью специального металлического зонда, за 30 минут до введения уксусной кислоты. Уменьшение количества корчей у опытных животных, по сравнению с контрольной группой, служило показателем анальгетических свойств исследуемых веществ. Антиноцицептивную активность

выражали в процентах снижения числа укусных корчей в опытных и контрольных группах [1].

При проведении экспериментальных исследований животные находились в стандартных условиях согласно с нормами и принципами Директивы Совета ЕС по вопросам защиты хребетных животных, которых использовали для экспериментальных и других научных целей.

Полученные результаты обработаны общепринятыми методами вариационной статистики по критерию t Стьюдента с использованием программного обеспечения "Windows-2000", электронных таблиц Excel. Недостоверными считали различия по сравнению с контролем при $p > 0,05$.

Полученные результаты и их обсуждение

Полученные результаты изучения антиноцицептивной активности 7-замещенных-8-пиридиноксантинов показывают, что большинство исследованных веществ оказывают влияние на рефлекторную возбудимость висцеральных ноцицепторов при воздействии на них химическим раздражителем. Установлено, что соединения 1, 8, 15 и 36 вызывают увеличение количества укусных корчей на 2-18%. Наибольшее психостимулирующее действие на центральную нервную систему проявило соединение 7-этил-8-пиридиноксантин (соед. 1), которое увеличивает количество укусных корчей на 16,9% при возбуждении афферентных висцеральных ноцицепторов химическим раздражителем. В ряду 7-замещенных-8-пиридиноксантинов (соед. 6, 9, 10, 13 и 16) проявили анальгетическую активность, вызывая уменьшение укусных корчей на 17,5% - 38,2%. Выраженный антиноцицептивный эффект проявило соединение 13 - 7-(2'-окси-3'-о-хлорфеноксипропил-1), 8-(3'-5'-диметилпиразоло-1)-теофиллина, которое в дозе 9,2 мг/кг вызывало уменьшение количества корчей на 40,2% ($p < 0,05$) при действии химического раздражителя. Замена в 7-м положении молекулы 7-замещенных 8-(пиридиноксантин 2'-окси-3'-о-хлорфеноксипропильного-1 радикала (соед. 13) на изобутильный (соед. 10), изопропильный (соед. 9) и 3-хлорбутен-2-ил-1 (соед. 6) заместители приводит к уменьшению антиноцицептивной активности.

Среди всех исследованных синтезированных веществ наибольший антиноцицептивный эффект оказало соединение 21 - 7-[2'-

Анальгетическая активность 7-замещенных-8-пиридиноксантинов

№№ соединений	Доза, мг/кг	Количество за 30 минут $M \pm m$, мин	Доверительный интервал при $p=0,05$	В процентах к контролю	Анальгетическая активность, в %
1	14,0	84,8 ± 4,8*	73,5 + 96,5	116,9	—
2	13,2	64,9 ± 5,1	52,5 + 77,3	89,5	10,5
3	12,5	67,8 ± 5,3	44,9 + 80,7	93,5	6,5
4	16,3	55,8 ± 6,1*	30,9 + 70,7	79,9	20,1
5	17,3	59,9 ± 5,9	45,5 + 64,3	82,6	17,4
6	10,2	57,8 ± 6,2*	42,7 + 72,9	79,7	20,3
7	11,6	70,4 ± 4,7	58,9 + 81,9	97,1	2,9
Контроль	—	72,5 ± 6,2	57,4 + 87,6	100	—
8	9,5	84,5 ± 4,7*	73,0 + 96,0	111,4	—
9	8,9	51,4 ± 5,1*	39,0 + 63,8	67,8	32,2
10	8,2	48,5 ± 4,4*	37,8 + 59,2	63,9	36,1
11	7,7	46,9 ± 3,9*	27,4 + 56,4	61,8	38,2
12	7,0	44,1 ± 3,7*	35,1 + 53,1	58,2	41,8
13	9,2	45,3 ± 4,2*	37,2 + 57,6	59,8	40,2
14	10,3	47,4 ± 5,3*	34,5 + 60,3	62,6	37,4
Контроль	—	75,8 ± 5,1	63,4 + 88,2	100	—
15	13,5	85,6 ± 4,8	73,9 + 87,3	105,6	—
16	7,2	66,8 ± 5,2	54,1 + 79,5	82,5	17,5
17	8,5	70,1 ± 7,4	52,0 + 88,1	86,5	13,5
18	6,5	46,5 ± 6,8*	29,9 + 63,1	57,4	42,6
19	6,0	54,8 ± 6,1*	39,9 + 69,7	67,6	32,4
20	5,6	59,7 ± 4,9*	43,1 + 76,3	73,7	26,3
21	10,8	45,6 ± 3,8*	36,3 + 54,9	56,2	43,8
Контроль	—	81,0 ± 6,4	64,4 + 86,6	100	—
22	16,2	66,8 ± 5,2	54,1 + 79,5	85,6	14,4
23	14,7	76,5 ± 6,1	51,6 + 91,4	98,0	2,0
24	45,3	61,5 ± 5,7*	47,5 + 75,5	78,8	21,2
25	47,3	54,8 ± 4,2*	43,2 + 69,0	70,2	29,8
26	16,1	56,1 ± 5,3*	43,1 + 69,1	71,9	28,1
27	31,5	57,7 ± 4,9*	45,7 + 76,0	73,9	26,1
28	11,7	64,0 ± 5,3*	51,1 + 76,9	82,0	18,0
Контроль	—	78,0 ± 4,8	66,3 + 89,7	100	—
29	98,8	69,5 ± 5,3	56,6 + 82,4	93,6	6,4
30	16,3	66,1 ± 4,6*	55,8 + 75,4	89,0	11,0
31	19,0	64,2 ± 5,2*	51,5 + 76,9	86,5	13,5
32	89,5	63,0 ± 4,7*	51,5 + 74,5	84,9	15,1
33	31,3	59,1 ± 4,3*	48,6 + 69,6	79,6	20,4
34	30,2	57,0 ± 4,8*	45,3 + 58,7	76,8	23,2
35	11,2	72,0 ± 3,9	62,5 + 81,5	97,0	3,0
Контроль	—	74,2 ± 5,7	60,2 + 88,2	100	—
36	12,7	88,4 ± 4,9	76,4 + 100,4	115,1	—
37	12,2	62,5 ± 5,3*	49,5 + 75,4	81,3	18,7
38	4,9	56,9 ± 4,8*	45,2 + 68,6	74,0	26,0
Диклофенак	10,0	45,2 ± 4,4*	34,5 + 55,9	58,8	41,2
Контроль	—	76,8 ± 5,4	63,6 + 90,0	100	—

Примечание: знаком "*" обозначена достоверность различий с контролем при $p < 0,05$; соединения 22 и 25 изучены в виде гидрохлоридов; соединения 36, 37 и 38 испытаны соответственно в виде калиевой,

окси-3'-(3,4-дихлор)феноксипропил] 8-пиридиноксантин, которое в дозе 10,8 мг/кг вызывало уменьшение количества укусных корчей на 43,8% ($p < 0,05$). Введение в 7-е положение молекулы 7-[2'-окси-3'-(3,4-дихлор)феноксипропил] 8-пиридиноксантина бензилиденгидразинового (соед. 18), (2',4'-диметокси)бензилиденгидразинового (соед. 19) и диметиламинобензилиденгидразино (соед. 20) привело к снижению антиноцицептивного действия.

Антиноцицептивную активность также проявили большинство 7-[2',3'-диоксипропил] 8-пиридиноксантинов (соед. 24-28, 31), которые уменьшали количество укусных корчей на 20,4-29,8% ($p < 0,05$). Умеренную антиноцицептивную активность проявило соединение 25 - 7-[2',3'-диоксипропил] 8-пиридиноксантин, которое в дозе 47,3 мг/кг вызвало уменьшение количества корчей на 29,8% ($p < 0,05$). Замена в 7 положении атома йода (соед. 25) на нитрогруппу (соед. 26), метиламиновый (соед. 27), атом брома (соед. 24), пиперазиновый (соед. 33) и гидразиновый (соед. 32) заместители приводит к уменьшению антиноцицептивной активности.

Таким образом, из всех изученных веществ наибольшей антиноцицептивной активностью обладает соединение 21, которое превосходит анальгетическую активность диклофенака.

Выводы

1. Соединение 21 - 7-[2'-окси-3'-(3,4-дихлор)-феноксипропил]-8-пиридиноксантин вызывает на 43,8% снижение чувствительности висцеральных ноцицепторов и по анальгетической активности превосходит диклофенак.

2. 7-[2'-Окси-3'-(3,4-дихлор)-феноксипропил]-8-пиридиноксантин был отобран для дальнейшего изучения специфической активности.

3. Производные 7-замещенных-8-пиридиноксантинов являются перспективной группой органических веществ для дальнейшего синтеза и проведения фармакологического скрининга с целью создания на их основе более безопасных ненаркотических анальгетических средств для лечения болевого синдрома различной этиологии.

Литература

1. Доклінічні дослідження лікарських засобів / [под ред. О.В.Стефанова]. - Київ: Авіцена, 2001. - С.433-443.

2. Машковский М.Д. Лекарственные средства / М.Д. Машковский. - [15-е изд., перераб., испр. и доп.]. - М.: Новая волна, 2008. - 1208 с.

3. Насонов Е. Л. Поражение желудка, связанные с приемом нестероидных противовоспалительных препаратов / Е.Л.Насонов, А.Е.Каратеев // *Клин. мед.* - 2000. - № 3. - Р. 4-9.

4. Насонов Е.Л. Применение нестероидных противовоспалительных препаратов / Е.Л.Насонов // *Российский медицинский журнал.* - 2002. - Т. - 10, № 4. - С. 206-212.

5. Насонов Е.Л. Болевой синдром при патологии опорно-двигательного аппарата / Е.Л.Насонов // *Врач.* - 2002. - № 4. - С.15-19.

6. Сернов Л.Н. Элементы экспериментальной фармакологии / Л.Н.Сернов, В.В.Гацура. - М., 2000. - 352 с.

7. 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.

8. Basic biology and clinical application of specific cyclooxygenase-2 inhibitors / L. J.Crofford, P. E.Lipsky, P. Brooks [e.a.] // *Arthritis Rheum*, 2000. - Vol. 43 - P. 4-13.

9. Inflammatory response to acute myocardial infarction augments neointimal hyperplasia after vascular injury in a remote artery / Takaoka Minoru, Uemura Shiro, Kawata Hiroyuki [e.a.] // *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vasc. Biol.* - 2006. - Vol.26, № 9. - P.360-365.

10. Sachs C. Oral analgesics for acute nonspecific pain // *Am. Fam. Physician*, 2005. - Vol 71, P. - 913-918.

11. Schmidt L.E. Alpha-fetoprotein is a predictor of outcome in acetaminophen-induced liver injury / L.E.Schmidt, K.Dalhoff // *Hepatology.* - 2005. - Vol.41, № 1. - P. 26-31.

12. Volans G. Ibuprofen overdose / G.Volans, J.Monaghan, M.Colbridge // *Int. J. Clin. Pract. Suppl.* - 2003. - Vol 135. - P. 54-60.

13. Wang P. Determination of ibuprofen in dog plasma by liquid chromatography and application in pharmacokinetic studies of an ibuprofen prodrug in dogs / P.Wang, M.Qi, L.Liu, L.Fang // *J. Pharm. Biomed. Anal.* - 2005. - Vol. 38, № 4. - P. 714-719.

14. Wilcox C.M. Patterns of use and public perception of over-the-counter pain relievers: focus on nonsteroidal antiinflammatory drugs / C.M.Wilcox, B.Cryer, G.Triadafilopoulos // *J. Rheumatol.* - 2005. - Vol. 32, №11. - P. 2218-2224.

Резюме

Григорьева Л.В., Самура Б.А., Матвийчук А.В. *Исследование антиноцицептивной активности 7-замещенных-8-пиридиноксантинов.*

Проведено изучение антиноцицептивной активности 7-замещенных-8-пиридиноксантинов в опытах на белых крысах линии Вистар. Выявлено, что наибольшую активность проявило соединение 21 - 7-[2'-окси-3'-(3,4-дихлор)-феноксипропил]-8-пиридиноксантин обладающее анальгетическим действием, которое уменьшает количество укусных корчей на 43,8% и по действию превосходит препарат сравнения диклофенак. Установлено, что 7-замещенные-8-пиридиноксантины являются перспективной группой органических соединений для дальнейшего целенаправленного проведения синтеза и фармакологического скрининга с целью создания новых препаратов с антиноцицептивной активностью.

Ключевые слова: 7-замещенные-8-пиридиноксантины, антиноцицептивная активность.

Резюме

Григор'єва Л.В., Самура Б.А., Матвійчук А.В. *Дослідження антиноцицептивної активності 7-заміщених-8-піридіноксантинів.*

Проведено вивчення антиноцицептивної активності 7-заміщених-8-піридіноксантинів в дослідах на білих щурах лінії Вістар. Виявлено, що найбільшу активність проявила сполука 21 - 7-[2'-окси-3'-(3,4-дихлор)-феноксипропіл]-8-піридіноксантин, яка володіє анальгетичною дією, зменшує кількість оцтових судом на 43,8% і по ефекту перевершує препарат порівняння диклофенак. Встановлено, що 7-заміщені-8-піридіноксантині є перспективною групою органічних сполук для подальшого цілеспрямованого проведення синтезу і фармакологічного скринінгу з метою створення препаратів з антиноцицептивною активністю.

Ключові слова: 7-заміщені-8-піридіноксантини, антиноцицептивна активність.

Summary

Grigorieva I.V., Samura B.A., Matviychuk A.V. *Research of antinociceptive activity of 7-zameschenikh-8-piridinoksantinov.*

The study of antinociceptive activity of 7-zameschennikh-8-piridinoksantiniv is conducted in experiments on the white rats of line of Vistar. It is discovered that naybol'shu activity was shown by connection 21 - 7-[2'-oksi-3'-(3,4-dikhlor)-fenoksipropil]-8-piridinoksantines, what owns an analgetichnoy action, diminishes the amount of vinegar cramps on 43,8% and on an effect diklofenak excels preparation of comparison. It is set that 7-zameschenni-8-piridinoksantiniv is the perspective group of organic compounds for the subsequent purposeful leadthrough of synthesis and pharmacological skringingu with the purpose of creation of preparations with antinociceptive activity.

Key words: 7-zamescheni-8-piridinoksantines, antinociceptivna activity.

Рецензент: д.мед.н., проф. В.Д.Лук'янчук

УДК 617.711-002.3-053.31

**ЕФЕКТИВНІСТЬ ЗАСТОСУВАННЯ
АНТИСЕПТИЧНИХ ЗАСОБІВ В ЛІКУВАННІ
ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО БАКТЕРІАЛЬНОГО
КОН'ЮНКТИВІТУ**

К.Ю. Гріжимальська

Вінницький національний медичний університет

ім.М.І.Пирогова

Вступ

Кон'юнктивіт є однією з самих розповсюджених інфекційно-запальних захворювань слизової оболонки, як у дорослих, так і у дітей. Не дивлячись на те, що слізна рідина, яка має антибактеріальні властивості за рахунок вмісту імуноглобулінів, компонентів комплементу, лактоферину, лізоциму та бета-лізину, знижує кількість бактерій на поверхні ока, послаблення місцевого та загального імунітету, травма, обтурація носослізного каналця створюють умови для розвитку запального процесу. В зв'язку з тим, що у немовлят імунітет як місцевий так і загальний не є сформованим, основну небезпеку у них являє бактеріальний кон'юнктивіт, оскільки він може призвести до розвитку більш тяжких ускладнень, таких як дакриюцистит, флегмона слізного мішка [1].

Висока розповсюдженість кон'юнктивітів обумовлена декількома причинами: високою контагіозністю, бактеріальною контамінацією, появою мікст-інфекцій (вірусно-бактеріальних, бактеріально-хламідійних, вірусно-бактеріально-грибкових), зміною складу кон'юнктивальної мікрофлори в бік переваги умовно-патогенних штамів, збільшення кількості пацієнтів з вродженим імунодефіцитом [1, 4]. На сьогодні для лікування кон'юнктивітів використовують антибактеріальні та антисептичні засоби [2, 4]. Недостатність інформації про етіологію та патогенез кон'юнктивітів обумовлює відсутність на сьогодні високоефективних методів їх лікування. Традиційна антибіотикотерапія не завжди є ефективною та нерідко викликає антибіотикорезистентність. Це і обумовлює актуальність пошу-