

УДК 615.015:547.857.4

М. Г. Бакуменко

Національний фармацевтичний університет

**ВПЛИВ 7, 8-ДИЗАМІЩЕНИХ-3-МЕТИЛКСАНТИНІВ НА ВІСЦЕРАЛЬНУ СТИМУЛЯЦІЮ ТА ПЕРЕБИГ ФЛОГОГЕННОЇ ЗАПАЛЬНОЇ РЕАКЦІЇ**

Метою цього дослідження було вивчення протизапальної й анальгетичної активностей вперше синтезованих 7, 8-дизаміщених-3-метилксантину. Доведено, що з'єднання  $\beta$ -окси- $\gamma$ -(п-нітрофенокси)пропил 3-метил-7-алкіл-8-піперидиноксантинів, має знеболюючу дію (зменшує кількість оцтових корчів на 42,4%). Сполука  $\beta$ ,  $\gamma$ -діоксіпропил 3-метил-7-алкіл-8-морфоліноксантин, має виражену антиексудативну дію (зменшує розвиток експериментального каррагенінового набряку стопи у щурів на 36,3%).

Встановлено, що 7, 8-дизаміщені-3-метилксантини є перспективною групою органічних сполук для подальшого цілеспрямованого проведення синтезу та фармакологічного скринінгу з метою створення на їх основі фармакологічних речовин з анальгетичними та протизапальними властивостями.

**Ключові слова:** 7, 8-дизаміщені-3-метилксантини, анальгетична активність, протизапальна активність

UDK 615.015:547.857.4

M. G. Bakumenko

National University of Pharmacy

**THE INFLUENCE OF 7, 8-DISUBSTITUTED-3-METHYL XANTHINE — AT THE VISCERAL STIMULATION AND THE FLOGOGENNY INFLAMMATORY REACTION**

**Abstract.** The purpose of this study was to investigate the anti-inflammatory and analgesic activity of the brand-new synthesized 7, 8-disubstituted-3-methyl-xanthine. The compound  $\beta$ -oxy- $\gamma$ -(n-nitrophenoxy) propyl 3-methyl-7-alkyl-8-piperidino xanthine has an analgesic effect (reduces a number of acetic cramps to 42,4%). The Compound  $\beta$ ,  $\gamma$ -dihydroxypropyl 3-methyl-7-alkyl-8-morpho linoxantine has a marked antiexudative effect (reduces the development of experimental carrageenan edema of the paws for the rats to 36,3%).

It has been established that 7, 8-disubstituted-3-methylxanthines are a promising group of the organic compounds for the further synthesis and pharmacological screening to produce on their basis the pharmacological compounds with analgesic and anti-inflammatory properties.

**Key words:** 7, 8-di-substituted-3-methyl xanthine, analgesic activity, anti-inflammatory activity

Адреса для листування:

61002, м. Харків, вул. Пушкінська, 53, НФаУ  
тел.: 057-700-36-34

Надійшла до редакції:

27.06.2013 р.

УДК 615.015:547.857.4

М. Г. БАКУМЕНКО

Національний фармацевтичний університет

**ИССЛЕДОВАНИЕ АНАЛЬГЕТИЧЕСКОЙ И ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНОЙ АКТИВНОСТИ 8-МОНОЗАМЕЩЕННЫХ 3-МЕТИЛКСАНТИНА**

Целью настоящего исследования было изучение противовоспалительной и анальгетической активностей впервые синтезированных 8-монозамещенных 3-метилксантина. Экспериментальные исследования анальгетической активности проводили на белых крысах линии Вистар на модели «уксусных корчей», а изучение влияния исследуемых веществ на течение флогогенного воспалительного процесса — на модели острого воспалительного отека, вызванного субплантарным введением каррагенина.

Выявлены соединения 14, обладающее обезболивающим действием (уменьшает количество уксусных корчей на 31,1%), и соединение 3, обладающее выраженным антиэкссудативным действием (уменьшает развитие экспериментального каррагенинового отека лапки у крыс на 28,1%), которые по активности уступают препаратам сравнения (нимесулиду и диклофенаку).

Установлено, что 8-монозамещенные 3-метилксантина являются перспективной группой органических соединений для дальнейшего целенаправленного проведения синтеза и фармакологического скрининга с целью создания на их основе фармакологических веществ с анальгетическими и противовоспалительными свойствами.

**Ключевые слова:** 8-монозамещенные 3-метилксантина, анальгетическая активность, антиэкссудативная активность.

**ВВЕДЕНИЕ.**

Воспаление является важным патогенетическим компонентом многих заболеваний разнообразной этиологии и его фармакологическая коррекция является актуальной проблемой современной медицины. Поражение суставов и боль в спине являются частыми состояниями, с которыми больной обращается к врачу и которые приводят к инвалидизации пациентов [4, 9, 14].

По механизму действия нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) можно разделить на неселективно подавляющие активность ЦОГ-1, ЦОГ-2 и подавляющие преимущественно активность ЦОГ-2. К неселективным НПВП относятся производные различных слабых кислот: пропионовой (ибупрофен, кетопрофен, флорбипрофен, тиапрофен, напроксен), фенилусусной (диклофенак), индол/инденуксусной (индометацин, метиндол, сулиндак), оксикамовой (пироксикам) [3].

В подавляющем большинстве случаев наиболее характерным и частым побочным эффектом при применении НПВП является язвенно-эрозивное действие и развитие эрозивно-язвенно-

го процесса в гастродуоденальной зоне. Кроме того, применение традиционных НПВП может способствовать обострению язвенной болезни и формированию одного из морфологических субстратов данного страдания — типичной хронической язвы. В настоящее время из-за широкого применения НПВП в клинической практике гастропатии представляют серьезную медико-социальную проблему [4, 6, 8]. Серьезность прогноза определяется реальной возможностью осложнения язвенного процесса кровотечением или перфорацией, относящихся уже к жизнеугрожающим состояниям с вероятностью летальных исходов, достигающей 26,7% и 28,5% соответственно [15, 16].

Частота проявления побочных эффектов при применении диклофенака натрия достигает 20%, что подтверждено многочисленными исследованиями [3]. 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 проста-

гландинов, селективные блокаторы ЦОГ-2 несут угрозу развития тромботических осложнений, в том числе инфаркта миокарда [6].

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

Результаты компьютерного прогноза возможных видов фармакологической активности 8-монозамещенных 3-метилксантина выполнены нами по программе ОРАКУЛ свидетельствуют о высокой вероятности наличия у противовоспалительных и анальгетических свойств, что послужило основанием для проведения данных исследований.

Целью настоящего исследования было изучение противовоспалительной и анальгетической активностей новых замещенных 3-метилксантина.

#### МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

Анальгетическую активность 8-монозамещенных 3-метилксантина (соед. 1–31) определяли на модели «уксусных корчей» в опытах на белых крысах линии Вистар массой 130–175 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 внутривенно в дозе 0,05 ЛД<sub>50</sub>, 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 8-монозамещенных 3-метилксантина (соед. 1–31) изучили на модели острого воспалительного отека, вызванного субплантарным введением флогена — каррагинина. Опыты проведены на белых крысах линии Вистар обоего пола массой 145–180 г. Исследуемые вещества вводили в дозе 0,05 ЛД<sub>50</sub> внутривенно за 30 минут до введения флогенного 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 экспериментального отека у опытных по сравнению с контрольными животными и выражали в процентах. В качестве препарата сравнения использовали диклофенак-натрия (ЕД<sub>50</sub> = 8 мг/кг) и анальгин (ЕД<sub>50</sub> = 50 мг/кг). Степень угнетения отека рассчитывали по формуле:

$$\% \text{ угнетения} = \frac{Y_K - Y_0}{Y_0} \cdot 100, \text{ где}$$

$Y_K$  и  $Y_0$  соответственно объем лапки в контроле и в опыте [1, 7].

Полученные данные обработаны общепринятыми методами вариационной статистики по критерию t Стьюдент с использованием программного обеспечения «Windows-95», электронных таблиц Excel и пакета математической обработки Mathcad-5.0.

#### РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты полученных экспериментальных исследований представлены в таблице 1. Среди 8-монозамещенных 3-метилксантина (соед. 1–31) соединения 1, 2, 8, 13-15, 19, 20, 23, 24-26 и 27 снижают у животных порог проявления висцеральной реакции ноцицепторов на химический раздражитель от 14% до 31,1% ( $p < 0,05$ ). Соединения 4-7, 10, 12, 17, 18, и 28 напротив увеличивают количество корчей вызванных раздражающим действием уксусной кислоты, что свидетельствует об их раздражающем действии на рефлекторную реакцию висцеральных ноцицепторов. Наибольшей анальгетической активностью обладает соединение 14, которое содержит в 8-м положении изобутилтиометильный радикал. Замена в 8-м положении молекулы 3-метилксантина изобутилтиометильного (соед.14) радикала на бензиламинометильный (соед. 2), *n*-пропилтиометильный (соед. 15), метилсульфаниламидный (соед. 20), тиоизопентильный (соед. 25), изобутильный (соед. 26), приводит к уменьшению анальгетической активности.

Результаты изучения противовоспалительной активности представлены в таблице 2. Анализ представленных данных показывает, что большинство 8-монозамещенных 3-метилксантина (соед. 1–3, 9, 14, 16, 20, 21, 25, 26, 30) оказывают умеренную противовоспалительную активность.

Таблица 1.

#### АНАЛЬГЕТИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ 8-МОНОЗАМЕЩЕННЫХ 3-МЕТИЛКСАНТИНА

Соед. №	Доза, мг/кг	Количество корчей	Анальгетическая активность в %	Соед. №	Доза, мг/кг	Количество корчей	Анальгетическая активность в %
1	27,3	58,2±6,1	15,1	18	30,5	69,7±4,2	–
2	26,5	56,3±5,3	17,8	19	27,5	57,5±6,4	14,3
3	22,9	59,1±6,1	13,7	20	29,2	51,8±1,9*	22,8
4	23,8	70,5±6,9	–	21	29,2	62,6±5,9	6,7
5	20,3	73,6±7,1	–	Контроль	–	67,1±4,3	–
6	13,9	75,8±8,2	–	22	33,8	58,4±6,2	13,2
7	17,3	72,9±6,8	–	23	25,5	56,2±5,9	16,5
Контроль	–	68,5±3,9	100,0	24	27,5	54,3±6,3	19,3
8	11,3	56,1±4,2	14,0	25	30,0	51,8±2,1*	23,0
9	11,9	61,2±4,9	6,1	26	20,0	53,0±6,4	21,2
10	14,6	69,7±5,6	–	27	27,9	55,7±6,1	17,2
11	18,1	59,4±4,2	8,9	28	24,6	68,0±5,8	–
12	20,6	66,8±5,1	–	Контроль	–	67,3±3,5	–
13	22,8	54,7±4,6	16,1	29	14,0	55,1±5,6	8,8
14	26,8	44,9±2,7*	31,1	30	14,8	53,6±7,2	11,3
Контроль	–	65,2±5,0	–	31	29,3	58,7±7,3	2,8
15	24,9	50,4±2,5*	24,9	Контроль	–	54,9±4,7	–
16	27,4	64,0±5,8	4,6	Мелоксикам	5,0	0,28±0,02*	47,7
17	24,5	68,1±5,3	–	Диклофенак	8,0	27,2±4,9*	50,5

Примечание. « \* » — достоверность различий с контролем  $p < 0,05$ .

Таблица 2.

#### ПРОТИВОСПАЛИТЕЛЬНАЯ АКТИВНОСТЬ 8-МОНОЗАМЕЩЕННЫХ 3-МЕТИЛКСАНТИНА

Соед. №	Доза, мг/кг	Прирост объема лапки в мл через 4 часа	Противовоспалительная активность в %	Соед. №	Доза, мг/кг	Прирост объема лапки в мл через 4 часа	Противовоспалительная активность в %
1	27,3	0,50±0,03	21,9	18	30,5	0,64±0,11	–
2	26,5	0,53±0,05	17,2	19	27,5	0,60±0,09	1,6
3	22,9	0,46±0,03*	28,1	20	29,2	0,48±0,02*	21,3
4	23,8	0,63±0,09	1,6	21	29,2	0,44±0,03*	27,9
5	20,3	0,62±0,07	3,1	Контроль	–	0,61±0,03	–
6	13,9	0,67±0,07	–	22	33,8	0,58±0,07	–
7	17,3	0,61±0,05	4,7	23	25,5	0,52±0,09	8,8
Контроль	–	0,64±0,09	–	24	27,5	0,50±0,06	12,3
8	11,3	0,68±0,12	–	25	30,0	0,46±0,03	19,3
9	11,9	0,49±0,09	16,9	26	20,0	0,48±0,07	15,8
10	14,6	0,61±0,07	–	27	27,9	0,59±0,11	–

Продолжение Табл. 2

11	18,1	0,59±0,06	–	28	24,6	0,61±0,06	–
12	20,6	0,62±0,07	–	Контроль	–	0,57±0,04	–
13	22,8	0,52±0,09	11,9	29	14,0	0,58±0,09	7,9
14	26,8	0,44±0,03*	25,4	30	14,8	0,54±0,07	14,29
Контроль	–	0,59±0,03	–	31	29,3	0,56±0,08	–
15	24,9	0,54±0,10	11,5	Контроль	–	0,55±0,05	–
16	27,4	0,51±0,09	16,4	Диклофенак	8,0	0,29±0,02*	47,3
17	24,5	0,56±0,07	8,2	Мелоксикам	5,0	0,28±0,02*	49,1

Примечание. « \* » — Достоверность различий с контролем  $p < 0,05$ .

Наибольшее противовоспалительное действие проявило соединение 3, которое в дозе 22,9 мг/кг уменьшает развитие экспериментального отека лапки у крыс на 28,1% ( $p < 0,05$ ). Замена фениламинотетилного (соед. 3) радикала на бензиламинотетилный (соед. 2), метилтиоуксусную кислоту (соед. 1), бензиламид метилтиоуксусной кислоты (соед. 21), изобутилтиометилный (соед. 14) заместители приводит к уменьшению противовоспалительной активности этих веществ. Введение в 8-е положение молекулы ксантинового ядра, b-гидроксиэтиламинотетилного (соед. 10), (бензилимидазол-2)-тиометилного (соед. 11), этилового эфира n-метиламинобензойной кислоты (соед. 8) радикалов, приводит к утрате противовоспалительных свойств.

Таким образом, изученные 8-монозамещенные 3-метилксантины оказывают разнонаправленное аналгетическое и противовоспалительное действие в подопытных животных.

**ВЫВОДЫ**

В ряду 8-монозамещенных 3-метилксантина наибольший аналгетический эффект (31,1%) проявило соединение 14, содержащее в 8-м положении изобутилтиометилный радикал.

Выраженный антиэкссудативный эффект был установлен у соединения 3, содержащее в 8-м положении фениламинотетилный заместитель, которое уменьшает развитие каррагенинового отека лапки у крыс на 28,1%.

Производные 8-монозамещенных 3-метилксантина являются перспективной группой органических веществ для дальнейшего проведения целенаправленного синтеза фармакологического скрининга с целью создания на их основе НПВП.

**ЛИТЕРАТУРА**

1. Джулл А., Ватерс Д., Арролл Б. Применение пентоксифиллина для лечения язв на нижних конечностях: систематизирован-

ный обзор // Клин. фармакол. и терапия. — 2006. — Т. 15, № 1. — С. 92-96.  
 2. Доклінічні дослідження лікарських засобів / За ред. О.В. Стефанова. — К.: Авіцена, 2001. — 528 с.  
 3. Экспериментальне дослідження протизапальної та аналгетичної активності амонієвих солей 1,3-диметилксантинілу-7 / Самура І.Б., Прийменко Б.О., Дунаєв В.В., Свентух Д.В. // Вісник Сумського державного університету. — 2003. — № 9 (55). — С. 27-31.  
 4. Машковский М.Д. Лекарственные средства. — Изд. 15-е, перераб., испр. и доп. — М.: ООО «Издательство «Новая волна», 2005. — 1200 с.  
 5. Насонов Е.Л. Нестероидные противовоспалительные препараты при ревматических заболеваниях: стандарт лечения // Рус. мед. журн. — 2001. — № 9. — С. 7-8.  
 6. Рябкова А., Шостак Н., Малярова Л. Желудочно-кишечные кровотечения, обусловленные приемом нестероидных противовоспалительных препаратов // Врач. — 2004. — № 4. — С. 26-27.  
 7. Сернов Л.Н., Гацура В.В. Элементы экспериментальной фармакологии. — М., 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. Чичасова Н.В. Место медленнодействующих препаратов в рациональной терапии деформирующего остеоартроза // Consilium Medicum. — 2005. — Т. 7, № 8. — С. 634-638.  
 10. A molecular mechanism of action of theophylline: Induction of histone deacetylase activity to decrease inflammatory gene expression / Ito K., Lim S., Caramori G. et al. // Proc Natl Acad Sci. — 2002. — № 13 (99). — P. 8921-8926.  
 11. Celecoxib versus naproxen and diclofenac in osteoarthritis patients: SUCCESS-1 study /

Singh G., Fort J., Goldstein J. et al. // Am. J. Med. — 2006. — Vol. 119. — P. 255-266.  
 12. Garcia-Rodriguez L.A. Risk of hospitalisation for upper gastrointestinal tract bleeding associated with Ketorolac, other NSAIDs, calcium antagonists, and other antihypertensive drugs // Arch. Intern. Med. — 1998. — Vol. 158. — P. 33-39.  
 13. Inflammatory response to acute myocardial infarction augments neointimal hyperplasia after vascular injury in a remote artery / Minoru T., Shiro U., Hiroyuk K. et al // Arteriosclerosis Thrombosis and Vasc. Biol. — 2006. — № 9 (26). — P. 698-672.  
 14. Morgan T., Anderson A. The effect of non-steroidal anti-inflammatory drugs on blood pressure in patients treated with different antihypertensive drugs // J. Clin. Hypertens. — 2003. — Vol. 5, № 1. — P. 53-57.  
 15. Nonnarcotic analgetic use and risk of hypertension in US women / Dedier J., Stampfer M., Hankinson S. et al. // Hypertension. — 2002. — Vol. 40. — P. 604-608.  
 16. Reduced risk of upper gastrointestinal ulcer complications with celecoxib, a novel COX-2 inhibitor / Goldstein J.L., Silverstein F.E., Agrawal N.M. et al. // Am. J. Gastroenterol. — 2000. — Vol. 95. — P. 1681-1690.

УДК 615.015:547.857.4

**М. Г. Бакуменко**

*Національний фармацевтичний університет*

**ДОСЛІДЖЕННЯ АНАЛЬГЕТИЧНОЇ ТА ПРОТИЗАПАЛЬНОЇ АКТИВНОСТІ 8-МОНОЗАМЩЕНИХ 3-МЕТИЛКСАНТИНУ**

Метою даного дослідження було вивчення протизапальної та аналгетичної активності вперше синтезованих 8-монозаміщених 3-метилксантину. Експериментальні дослідження аналгетичної активності проводили на білих щурах лінії Вістар на моделі «оцтових корчів», а вивчення впливу досліджуваних речовин на перебіг флогогенного запального процесу — на моделі гострого запального набряку, викликаного субплантарним введенням карагенину. Виявлені сполука 14, яка має знеболюючий ефект (зменшує кількість оцтових корчів на 31,1%), та сполука 3, яка проявила виражену протизапальну дію (зменшує розвиток експериментального карагенинового набряку лапки у щурів на 28,1%), які за активністю поступають препаратом порівняння (німесулід і диклофенак).

Встановлено, що 8-монозаміщені 3-метилксантину є перспективною групою органічних сполук для подальшого цілеспрямованого проведення синтезу і фармакологічного скринінгу з метою створення на їх основі фармакологічних речовин з аналгетичними і протизапальними властивостями.

**Ключові слова:** 8-монозаміщені 3-метилксантину, аналгетична активність, протизапальна активність.

UDK 615.015:547.857.4

**M. G. Bakumenko**

*National University of Pharmacy*

**THE INVESTIGATION OF ANALGESIC AND ANTI-INFLAMMATORY ACTIVITY OF 8-MONO-SUBSTITUTED 3 – METHYLXANTHINE**

The purpose of this research has been to investigate the anti-inflammatory and analgesic activity of the brand-new synthesized 8-mono-substituted 3-methylxanthine. The experimental studies of the analgesic activity have been carried out on the albino rats of the Wistar line with the help of the “acetic cramps” model, and the study of the substances effect for a flogogeny inflammation with the help of the model of the acute inflammatory edema caused by the subplantar administration of carrageenin.

We have identified the compound 14, which has analgesic effect (reduces the amount of “acetic cramps” to 31,1%), and the compound 3, which has a antiexudative effect (reduces the development of experimental carrageenan edema in rats’ paw to 28,1%), which are worse than comparators in their activity (nimesulide and diclofenac).

It has been established that 8-monosubstituted 3-methylxanthine are a promising group of the organic compounds for the further synthesis and pharmacological screening to produce on their basis the pharmacological compounds with analgesic and anti-inflammatory properties.

**Key words:** 8-monosubstituted 3-methylxanthine, analgesic activity, antiexudative activity.

**Адреса для листування:**

61002, м. Харків, вул. Пушкінська, 53, НФаУ  
 тел.: 057-700-36-34

**Надійшла до редакції:**

27.06.2013 р.