

- Biol. Chem. — 2011 Apr 8. — № 286(14). — P. 11937-11950.
10. Halliwell B. Free Radicals in Biology and Medicine / B. Halliwell, J. M. Gutteridge // Clarendon Press, Oxford, 2007. — Ed 4. — 704 p.
 11. Liu J. Z. Effects of ATP concentration and hypoxic exposure on RNA and protein synthesis activity in isolated mitochondria from rat brain // J. Z. Liu, W. X. Gao, M. C. Cai et al. // Sheng Li Xue Bao. — 2002, Dec 25. — № 54 (6). — P. 485-489.
 12. Llinas R. Neurologic complications of cardiac surgery / R. Llinas, D. Barbut, L. R. Caplan // Prog. Cardiovasc. Dis. — 2000 — № 43. — P. 101-112.
 13. Murkin J. M. Etiology and incidence of brain dysfunction after cardiac surgery / J. of Cardiothorac Vasc Anesth. — 1999. — № 13. — P. 12-37.
 14. Pimentel V. C. Hypoxia-ischemia alters nucleotide and nucleoside catabolism and Na⁺,K⁺-ATPase activity in the cerebral cortex of rats / V. C. Pimentel, D. Zanini, A. M. Cardoso et al. // Neurochem Res. — 2013, Apr — № 38(4). — P. 886-94.
 15. Samdani A. F. Nitric oxide synthase in models of focal ischemia / A. F. Samdani, T. M. Dawson, V. L. Dawson // Stroke. — 1997. — № 28. — P. 1283-1288.
 16. Sugawara T. Neuronal death/survival signaling pathways in cerebral ischemia / T. Sugawara, M. Fujimura, N. Noshita, et al. // Neuro Rx. — 2004. — № 1. — P. 17-25.
 17. Wityk R. J. Diffusion- and perfusion-weighted brain magnetic resonance imaging in patients with neurologic complications after cardiac surgery / R. J. Wityk, M. A. Glodsbrough, A. Hillis et al. // Arch. Neurol. — 2001. № 58. — P. 571-576.
 18. <http://medi.ru/doc/a070196.htm>

УДК 577.3:547.857.4:616.831-005.4

К. В. Александрова, Д. М. Юрченко, М. І. Романенко, Н. В. Крісанова, С. В. Левіч, О. С. Шкода, Л. В. Євсєєва, О. Б. Макоїд, Н. П. Рудько, Л. С. Білоконь
Запорізький державний медичний університет

ДОСЛІДЖЕННЯ МЕМБРАНОПРОТЕКТОРНИХ ВЛАСТИВОСТЕЙ ТА ВПЛИВУ НА ЕНЕРГЕТИЧНИЙ ОБМІН НЕЙРОНІВ НОВОГО ПОХІДНОГО КСАНТИНУ С-3 В УМОВАХ РОЗВИТКУ ГЛОБАЛЬНОЇ ІШЕМІЇ ГОЛОВНОГО МОЗКУ

Дана стаття містить результати досліджень впливу на енергетичний обмін нейронів, а також мембранопротекторні властивості нового похідного ксантину в умовах розвитку глобальної ішемії головного мозку. Сполука С-3 за силою мембранопротекторної дії направленої проти ішемічного пошкодження і за енергомодуючим ефектом перевищувало препарат мексидол

Ключові слова: ішемія головного мозку, мембранопротекція, похідне ксантину

UDC 577.3:547.857.4:616.831-005.4

K. V. Alexandrova, D. M. Yurchenko, M. I. Romanenko, N. V. Krisanova, S. V. Levich, O. S. Shkoda, L. V. Yevseeva, O. B. Makoyid, N. P. Rudko, L. E. Bilokon
Zaporizhzhya State Medical University

THE INVESTIGATION OF NEW XANTHINE DERIVATIVE C-3 INFLUENCE ON ENERGY METABOLISM AND IT NEURONAL MEMBRANE PROTECTION UNDER GLOBAL CEREBRAL ISCHEMIA DEVELOPMENT

This article contains results for the investigation of new xanthine derivative influence on energy metabolism and it neuronal membrane protection under global cerebral ischemia development. The compound C-3 is discussed, as the most effective in protection against ischemic inquiry of neuronal membranes and in modulatory effects on energy metabolism in comparison with preparation Mexidol

Key words: cerebral ischemia, membrane protection, derivative of xanthine

Адреса для листування:

69035, м. Запоріжжя, пр. Маяковського, 26
тел.: 0612-34-24-42

Надійшла до редакції:

26.06.2013 р.

УДК 615.015:547.857.4

М. Г. БАКУМЕНКО

Національний фармацевтичний університет

ВЛИЯНИЕ 7, 8-ДИЗАМЕЩЕННЫХ-3-МЕТИЛ-КСАНТИНОВ НА ВИСЦЕРАЛЬНУЮ СТИМУЛЯЦИЮ И ТЕЧЕНИЕ ФЛОГОГЕННОЙ ВОСПАЛИТЕЛЬНОЙ РЕАКЦИИ

Целью настоящего исследования было изучение противовоспалительной и анальгетической активностей впервые синтезированных 7, 8-дизамещенных-3-метилксантина. Выявленное соединение *b*-окси-*g*-(*n*-нитрофенокси)пропил 3-метил-7-алкил-8-пиперидиноксантин, обладает обезболивающим действием (уменьшает количество укусных корчей на 42,4%). Соединение *b,g*-диоксипропил 3-метил-7-алкил-8-морфолиноксантин, обладает выраженным антиэкссудативным действием (уменьшает развитие экспериментального каррагенинового отека лапки у крыс на 36,3%).

Установлено, что 7, 8-дизамещенные-3-метилксантины 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: 7, 8-дизамещенные-3-метилксантины, анальгетическая активность, противовоспалительная активность

В настоящее время, более 30 миллионов людей ежедневно принимают НПВС, из них 40% пациенты возрастом старше 60 лет. Около 20% всех больных находящихся на лечении в стационаре принимают НПВС.

Сравнительная дешевизна и эффективность расширили сферу их применения в различных разделах клинической медицины и обеспечили необычайную популярность этих препаратов у населения.

Они широко применяются в амбулаторной и стационарной медицинской практике, стоматологии, травматологии, в практике МЧС, скорой медицинской помощи, а также в анестезиологии, реаниматологии и интенсивной терапии.

Центральный анальгетический эффект связан с их непосредственным влиянием на синтез простагландинов в головном и спинном мозге. Периферическое действие связано в основном с влиянием на циклооксигеназный путь превращения арахидоновой кислоты.

При применении НПВП возникает потенциальная опасность побочных реакций со стороны ЖКТ (язвенно-эрозивные процессы, кровотечения), почек (уменьшение экскреции натрия, нефротоксическое действие), легких (бронхо-

спазм), гемостаза (антиагрегационное действие, геморрагии), аллергенности (кожные проявления, эпидермальный некролиз, отек Квинке), а также такие проявления, как васкулиты, перикардит, миокардит, стоматит.

Широкое 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.

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.

В связи с побочными эффектами НПВС, ограничивающих 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 фактора некроза опухолей α (ФНО- α), интерлейкина-1 β (IL-1 β), интерлейкина-6 (IL-6), интерлейкина-8 (IL-8), а также усилением экспрессии генов, ответственных за синтез противовоспалительных цитокинов интерлейкина-10 (IL-10).

Результаты компьютерного прогноза выполненной в программе ОРАКУЛ свидетельствуют о высокой вероятности наличия у противовоспалительных и анальгетических свойств производных 7, 8-дизамещенных-3-метилксантинов.

На основании вышеизложенного, было проведено экспериментальное исследование противовоспалительной и анальгетической активностей с целью отбора наиболее эффективных веществ.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ.

Анальгетическую активность 7-алкил-8-пиперидиноксантинов (соед. 32-46), 7-алкил-8-морфолиноксантинов (соед. 47-60) и 7-алкил-8-пиперазиноксантинов (соед. 61-76) определяли на модели «уксусных корчей» [1] 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 внутрибрюшинно в виде 3–5% тонкодисперсной водной суспензии, стабилизированной твином-80 в дозе 0,05 ЛД₅₀, с помощью специального металлического 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 [10].

Антиэкссудативный эффект 7-алкил-8-алкиламиноксантинов (соед. 1-12) изучили на модели острого воспалительного отека, вызванного субплантарным введением флогогена — каррагинена. Опыты проведены на белых крысах линии

Вистар обоого пола массой 145-180 г. Исследуемые вещества вводили в дозе 0,05 ЛД₅₀ внутрибрюшинно 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 каррагинена. 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 (ЕД₅₀=8 мг/кг) и анальгин (ЕД₅₀=50 мг/кг). Степень угнетения отека рассчитывали по формуле:

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

U_K и U_0 соответственно объем лапки в контроле и в опыте [10].

Полученные данные обработаны общепринятыми методами вариационной статистики по t -критерию Стьюдента с использованием электронных таблиц Excel и пакета математической обработки Mathcad-5.0.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ.

Результаты полученных экспериментальных исследований представлены в таблице 1, 2. Установлено, что в ряду 3-метил-7-алкил-8-пиперидиноаминоксантинов (соед. 32–46) соединения 32–34, 43–47 уменьшают проявление у животных рефлекторной реакции на химический раздражитель на 6,2–42,4%, а соединения 35–41 увеличивают количество корчей вызванных уксусной кислотой в среднем на 6,0–32,6%, что свидетельствует об их стимулирующем действии на ноцицепторы. Наибольшей анальгетической активностью обладает соед. 46 которое в 7-ом положении имеет b -окси- g -(p -нитрофенокси)пропилный радикал.

Замена b -окси- g -(p -нитрофенокси)пропилного (соед. 2) радикала на этильный (соед. 32), p -нитрофенилгидроксиэтильный (соед. 43), b -оксипропилный (соед. 44), b -окси- b -фенилэтильный (соед. 45), приводила к снижению анальгетической активности.

Большинство производных 3-метил-7-алкил-8-морфолиноксантинов (соед. 47–49, 54, 55, 57-60) уменьшают проявление у животных рефлекторной реакции на химический раздражитель на 7,1–26,9%, а соединения 50–53, 56 увеличивают количество корчей вызванных уксусной кислотой на 2,0–29,8%, что свидетельствует об их возбуждающем действии на ноцицепторы.

Наибольшей анальгетической активностью обладает соед. 60 которое в 7-ом положении имеет b -гидрокси- g - p -нитрофеноксипропилный радикал. Замена b -гидрокси- g - p -нитрофеноксипропилного (соед. 60) радикала на этильный (соед. 47), g -хлорбензтилен-2 (соед. 54), b -гидроксиэтилфенильный (соед. 57), b -гидрокси- g -феноксипропилный (соед. 59), приводила к снижению анальгетической активности.

Анальгетической активностью обладают производные 3-метил-7-алкил-8-пиперазиноксантинов (соед.61–76), которые снижают рефлекторную реакцию на химический раздражитель в среднем на 9,8–39,6%. Наибольшей анальгетической активностью (39,6%) обладает соед. 63 которое в 7-ом положении имеет изопропилный радикал. Замена изопропилного (соед. 63) радикала на b -оксиэтильный (соед. 61), этильный (соед. 62), b -диметилэтильный (соед. 65), b -гидрокси- g -феноксипропилный (соед. 75), приводило к снижению анальгетического эффекта.

Умеренную противовоспалительную активность оказывают большинство 3-метил-7-алкил-8-пиперидиноаминоксантинов (соед. 32, 33, 42–44, 46), которые уменьшают развитие экспериментального отека на 13,2–32,7%. Наибольшее противовоспалительное действие оказывает соединение 46, которое в дозе 22,6 мг/кг уменьшает развитие формалинового отека лапки крыс на 32,7%. Замена b -окси- g -(p -нитрофенокси)пропилного (соед. 46) радикала на этильный (соед. 32), бензильный (соед. 33), p -нитрофенилгидроксиэтильный (соед. 43), b -оксипропилный (соед. 44) заместители приводит к уменьшению антиэкссудативной активности данных соединений, а введение в 7-е положение молекулы, пентильного (соед. 35), гексильного (соед. 36), гептильного (соед. 37), нонильного (соед. 38) заместителей, способствует потере противовоспалительных свойств.

Большинство 3-метил-7-алкил-8-морфолиноксантинов (соед.54-56,57-60) оказывают антиэкссудативное действие. Наибольшее противовоспалительное действие оказывает соединение 56, которое в дозе 57 мг/кг уменьшает развитие формалинового отека лапки крыс на 36,4%. Замена b, g -диоксипропилного (соед. 56), радикала на g -хлорбензтилен-2 (соед. 54), b -гидроксиэтильный (соед.55), b -гидроксиэтилфенильный (соед.57), b -гидрокси- g - p -нитрофеноксиэтильный (соед. 58), приводит к уменьшению антиэкссудативной активности.

В ряду 3-метил-7-алкил-8-пиперазиноксантинов (соед. 61–76) антиэкссудативное действие

оказывают соединения 63, 65, 66, 73–76, которые уменьшают развитие экспериментального отека на 14,5–27,6%. Замена метилпропилного (соед. 66), радикала на b -диметилэтильный (соед. 65), b -гидроксифенилэтильный (соед.73), b -гидрокси- p -нитрофенилэтильный (соед.74), b -гидрокси- g -феноксипропилный (соед.75), b -гидрокси- g - p -нитрофеноксипропилный (соед.76) заместители, способствует уменьшению антиэкссудативной активности данных веществ. Введение в 7-е положение молекулы, g -хлорбутенильного-2 (соед. 67), гептильного (соед. 68), бензильного (соед. 69), фенилэтильного (соед. 70), радикалов, приводит к снижению противовоспалительных свойств.

ВЫВОДЫ

Наибольший анальгетический эффект (42,4%) проявило соединение 46 — b -окси- g -(p -нитрофенокси)пропил 3-метил-7-алкил-8-пиперидиноксантинов, которое вызывало уменьшение действия уксусной кислоты.

Соединение 56 — b, g -диоксипропил 3-метил-7-алкил-8-морфолиноксантина уменьшает развитие экспериментального отека лапки у крыс на 36,3%.

ЛИТЕРАТУРА

1. Л.Б. Лазебник, В.Н. Дроздов, Е.В. Коломиец «Сравнительная эффективность и безопасность применения кетопрофена, лорноксикама, нимесулида и целекоксиба у больных остеоартрозом.» РМЖ, 2004, том 12, № 14, 844–847
2. А.Е. Каратеев, Н.Н. Коновалова, А.А. Литовченко и др. «НПВП-ассоциированное заболевание желудочно-кишечного тракта при ревматизме в России.» Клини. Мед., 2005, №5, 33–38
3. Н.В. Чичасова «Лечение хронического болевого синдрома в ревматологии». Лечащий врач, январь 2003 г., № 1, стр.16–19
4. Н.В. Чичасова «Лечение остеоартроза: влияние на хрящевую ткань различных противовоспалительных препаратов» РМЖ, 2005, том 13, № 8, 539–542
5. D.O.Clegg, D.J. Reda, C.L. Harris et.al. «Glucosamin, chondroitin sulfate, and the two in combination for painful knee osteoarthritis» N. Engl.J.Med., 2006, V.354:795-808
6. В.Н. Сороцкая, А.Е. Каратеев «Желудочно-кишечные осложнения как одна из причин смерти больных ревматическими заболеваниями» Научно-практическая ревматология, 2005, № 4, 34–37.

7. Е.Л. Насонов «Применение нестероидных противовоспалительных препаратов: терапевтические перспективы.» РМЖ, 2002, том 10, № 4, стр. 206–212.
8. В.Н. Сороцкая, А.Е. Каратеев «Желудочно-кишечные осложнения как одна из причин смерти больных ревматическими заболеваниями» Научно-практическая ревматология, 2005, № 4, 34–37.
9. А. Рябкова, Н. Шостак, Л. Малярова «Желудочно-кишечные кровотечения, обусловленные приемом нестероидных противовоспалительных препаратов» Врач, 2004, № 4, 26-27.
10. Доклінічні дослідження лікарських засобів / [под ред. О.В. Стефанова]. — К.: Авіцена, 2001. — С.433-443.
11. Moore R.A., Derry S., Makinson G.T., McQuay H.J. «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» Arthr. Research and Ther., 2005, 7, № 3: R644–R665.
12. Graham D.Y., Opekun A.R., Wilingham F.F., Qureshi W.A. «Visible small-intestinal mucosal injury in chronic NSAID users» Clin. Gastroenterol. Hepatol., 2005, 3: 55–59.
13. Чичасова Н.В. «Место медленнодействующих препаратов в рациональной терапии деформирующего остеоартроза» Consilium Medicum, 2005, том 7, № 8, стр.634–638.
14. Hajjal H.E.L., Marcelis A., Devogelaer J-P., Manicourt D-H. «Celecoxib has a positive effect on the overall metabolism of hyaluronan and proteoglycans in human osteoarthritic cartilage.» J. Rheum., 2003,30: 2444–2451.
15. Graham D.J., Campen D., Hui R., Spence M. Cheetham C., Levy G., Shoor S., Ray W.A. «Risk of acute myocardial infarction and sudden cardiac death in patients treated with cyclo-oxygenase 2 selective and non-selective non-steroidal anti-inflammatory drugs: nested case-control study» Lancet, 2005, 365: 475–481.
16. H. Maradit-Kremers, C.S. Crowson, P.J. Nicola et.al. «Increased unrecognized coronary heart disease and sudden deaths in rheumatoid arthritis. A population-based cohort study» Arthr. Rheum., 2005, 52: 402–411.
17. Е.Л. Насонов «Сегодня в изучении патогенеза ревматических болезней на первый план выходят исследования механизмов хронического воспаления. Интервью» Фарматека, 2005, № 7, 10–14.
18. Panoulas V., Douglas K., Stavropoulos-Kalinooglou A. et al. Longterm exposure to medium-dose glucocorticoid therapy associates with hypertension in patients with rheumatoid arthritis. Rheumatology (Oxford), 2008; 47 (1): 72–5.
19. Hudson M., Rahme E., Richard H., Pilote L. Risk of congestive heartfailure with non-steroidal antiinflammatory drugs and selective Cyclooxygenase 2 inhibitors: a class effect? Arthritis Rheum, 2007; 57 (33): 516–23.
20. Morgan T., Anderson A. The effect of nonsteroidal anti-inflammatory drugs on blood pressure in patients treated with different anti-hypertensive drugs. J Clin Hypertens (Greenwich), 2003; 5 (1):53–7.
21. Gislason G., Jacobsen S., Rasmussen J. et al. Risk of death or reinfarction associated with the use of selective cyclooxygenase-2 inhibitors and nonselective nonsteroidal antiinflammatory drugs after acute myocardial infarction. Circulation, 2006; 113(25): 2906–13.
22. Warrington KJ., Kent PD., Frye RL. et al. Rheumatoid arthritis is an independent risk factor for multi-vessel coronary artery disease: a case control study. Arthritis Res Ther, 2005; 7 (5): 984–91.

Таблица 1

АНАЛЬГЕТИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ 7, 8-ДИЗАМЕЩЕННЫХ-3-МЕТИЛКСАНТИНА

Соед. №	Доза, мг/кг	Количество корчей, М±m	Доверительный интервал при p=0,05	В% к контролю	Аналгетическая активность в %
32.	18,8	50,2±6,9	33,30±67,11	83,11	16,89
33.	5,5	48,6±5,8	34,39±62,81	80,46	19,54
34.	28,1	51,9±6,3	36,47±67,34	85,93	14,07
35.	19,8	64,0±6,2	48,81±79,19	105,96	—
Контроль	—	60,4±5,1	47,91±72,90	100,00	—
36.	18,1	65,9±4,6	54,63±77,17	110,76	—

Продолжение Табл. 1

Соед. №	Доза, мг/кг	Количество корчей, М±m	Доверительный интервал при p=0,05	В% к контролю	Аналгетическая активность в %
37.	4,6	71,4±5,1	58,91±83,90	120,00	—
38.	14,5	72,5±3,9	62,95±82,06	121,85	—
39.	11,8	70,7±7,2	53,06±88,34	118,82	—
40.	15,5	78,9±8,1	59,06±98,75	132,61	—
41.	19,6	70,3±8,6	49,23±91,37	118,15	—
42.	19,1	55,8±9,2	33,26±78,34	93,78	6,22
Контроль	—	59,5±5,7	45,54±73,47	100,00	—
43.	22	42,6±3,1*	35,01±50,20	69,16	30,84
44.	26,3	40,6±4,1*	30,56±50,65	65,91	34,09
45.	16,5	41,4±3,9*	31,85±50,96	67,21	32,79
46.	22,6	35,5±3,2*	27,66±43,34	57,63	42,37
47.	20,8	52,4±6,1	37,46±67,35	85,06	14,94
48.	18,5	55,8±6,6	39,63±71,97	90,58	9,42
49.	33,6	57,2±7,2	39,56±74,84	92,86	7,14
Контроль	—	61,6±4,2	51,37±71,89	100,00	—
50.	21,8	63,8±4,9	51,80±75,81	116,64	—
51.	5,9	68,5±5,1	56,01±81,00	125,23	—
52.	4,1	65,0±4,2	54,71±75,29	118,83	—
53.	10	71,0±6,3	55,57±86,44	129,80	—
54.	3,9	45,0±4,1	34,96±55,05	82,27	17,73
55.	16,8	48,7±5,9	34,25±63,16	89,03	10,97
56.	57,0	55,8±5,2	43,06±68,54	102,01	—
Контроль	—	54,7±5,1	42,21±67,20	100,00	—
57.	42,7	45,2±4,6	33,93±56,47	84,33	15,67
58.	22,4	41,4±3,2	33,56±49,24	77,24	22,76
59.	35,8	40,2±2,9	33,10±47,31	75,00	25,00
60.	20,6	39,2±2,4*	33,32±45,08	73,13	26,87
61.	9,9	41,0±4,4	30,22±51,78	76,49	23,51
62.	13,2	38,0±2,4*	32,12±43,88	70,90	29,10
63.	13,9	32,4±2,9*	25,30±39,51	60,45	39,55
Контроль	—	53,6±3,2	45,76±61,44	100,00	—
64.	12,0	44,2±5,2	31,46±56,94	85,16	14,84
65.	11,8	41,6±6,1	26,66±56,55	80,15	19,85
66.	10,4	46,8±5,9	32,35±61,26	90,17	9,83
67.	8,0	45,9±4,6	34,63±57,17	88,44	11,56
68.	5,2	46,8±4,9	34,80±58,81	90,17	9,83
69.	14,3	43,9±5,2	31,16±56,64	84,59	15,41
70.	12,6	45,0±6,1	30,06±59,95	86,71	13,29
Контроль	—	51,9±4,3	41,37±62,44	100,00	—

Окончание Табл. 1

Соед. №	Доза, мг/кг	Количество корчей, М±m	Доверительный интервал при p=0,05	В% к контролю	Аналгетическая активность в %
71.	12,7	45,2±5,1	32,71±57,70	89,68	10,32
72.	15,6	43,7±6,2	28,51±58,89	86,71	13,29
73.	15,9	44,6±5,9	30,15±59,06	88,49	11,51
74.	21,9	42,8±4,7	31,29±54,32	84,92	15,08
75.	37,3	41,4±5,1	28,91±53,90	82,14	17,86
76.	38,0	39,5±6,0	24,80±54,20	78,37	21,63
Контроль	—	50,4±5,8	36,19±64,61	100,00	—
Анальгин	50,0	28,7±4,6*	17,43±39,97	52,28	47,7
Диклофенак-натрия	8,0	27,2±4,9*	15,20±39,21	49,54	50,5
Мелоксикам	5,0	26,4±4,27*	15,94±36,86	48,09	51,9
Контроль	—	54,9±4,7	43,39±66,42	100,00	—

Примечание: * — достоверность результатов p<0,05 по сравнению с контролем.

Таблица 2

**ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНАЯ АКТИВНОСТЬ
7, 8-ДИЗАМЕЩЕННЫХ-3-МЕТИЛКСАНТИНА**

Соединение, №	Доза, мг/кг	Прирост объема лапки в мл через 4 часа	Доверительный интервал при p=0,05	% к контролю	Противовоспалительная активность в %
32.	18,8	0,43±0,11	0,16±0,70	68,25	31,75
33.	5,5	0,45±0,12	0,16±0,74	71,43	28,57
34.	28,1	0,60±0,13	0,28±0,92	95,24	4,76
35.	19,8	0,65±0,10	0,41±0,90	103,17	—
Контроль	—	0,63±0,09	0,41±0,85	100	—
36.	18,1	0,58±0,11	0,31±0,85	109,43	—
37.	4,6	0,56±0,08	0,36±0,76	105,66	—
38.	14,5	0,55±0,12	0,26±0,84	103,77	—
39.	11,8	0,54±0,11	0,27±0,81	101,89	—
40.	15,5	0,61±0,13	0,29±0,93	115,09	—
41.	19,6	0,50±0,08	0,30±0,70	94,34	5,66
42.	19,1	0,46±0,09	0,24±0,68	86,79	13,21
Контроль	—	0,53±0,05	0,36±0,70	100	—
43.	22	0,41±0,02*	0,36±0,46	74,55	25,45
44.	26,3	0,43±0,03	0,36±0,50	78,18	21,82
45.	16,5	0,48±0,09	0,26±0,70	87,27	12,73
46.	22,6	0,37±0,02*	0,32±0,42	67,27	32,73
47.	20,8	0,51±0,09	0,29±0,73	92,73	7,27
48.	18,5	0,50±0,07	0,33±0,67	90,91	9,09
49.	33,6	0,58±0,11	0,31±0,85	105,45	—
Контроль	—	0,55±0,03	0,48±0,62	100	—

Продолжение Табл. 2

Соединение, №	Доза, мг/кг	Прирост объема лапки в мл через 4 часа	Доверительный интервал при p=0,05	% к контролю	Противовоспалительная активность в %
50.	21,8	0,68±0,12	0,39±0,97	103,03	—
51.	5,9	0,69±0,13	0,37±1,01	104,55	—
52.	4,1	0,61±0,16	0,22±1,00	92,42	7,58
53.	10	0,65±0,15	0,28±1,02	98,48	1,52
54.	3,9	0,44±0,02*	0,39±0,49	66,67	33,33
55.	16,8	0,48±0,03*	0,41±0,55	72,73	27,27
56.	57,0	0,42±0,03*	0,35±0,49	63,64	36,36
Контроль	—	0,66±0,04	0,56±0,76	100	—
57.	42,7	0,51±0,06	0,36±0,66	82,26	17,74
58.	22,4	0,48±0,02*	0,43±0,53	77,42	22,58
59.	35,8	0,45±0,02*	0,40±0,50	72,58	27,42
60.	20,6	0,41±0,03*	0,34±0,48	66,13	33,87
61.	9,9	0,55±0,05	0,43±0,67	88,71	11,29
62.	13,2	0,57±0,09	0,35±0,79	91,94	8,06
63.	13,9	0,53±0,04	0,43±0,63	85,48	14,52
Контроль	—	0,62±0,04	0,52±0,72	100	—
64.	12,0	0,52±0,04	0,42±0,62	89,66	10,34
65.	11,8	0,44±0,06	0,29±0,59	75,86	24,14
66.	10,4	0,42±0,03	0,35±0,49	72,41	27,59
67.	8,0	0,61±0,07	0,44±0,78	105,17	—
68.	5,2	0,63±0,08	0,43±0,83	108,62	—
69.	14,3	0,66±0,05	0,54±0,78	113,79	—
70.	12,6	0,65±0,11	0,39±0,93	112,07	—
Контроль	—	0,58±0,05	0,46±0,70	100	—
71.	12,7	0,51±0,07	0,34±0,68	94,44	5,56
72.	15,6	0,49±0,08	0,29±0,69	90,74	9,26
73.	15,9	0,46±0,09	0,24±0,68	85,19	14,81
74.	21,9	0,4±0,02*	0,35±0,45	74,07	25,93
75.	37,3	0,41±0,12	0,12±0,70	75,93	24,07
76.	38,0	0,44±0,16	0,05±0,83	81,48	18,52
Аспирин	50,0	0,30±0,02*	0,24±0,38	54,54	45,46
Диклофенак-натрия	8,0	0,29±0,02*	0,24±0,34	52,72	47,28
Мелоксикам	2,0	0,28±0,02*	0,23±0,33	50,91	49,09
Контроль	—	0,55±0,05	0,43±0,67	100	—

Примечание: * — достоверность результатов p<0,05 по сравнению с контролем.

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 β -окси- γ -(п-нітрофенокси)пропил 3-метил-7-алкіл-8-піперидиноксантинів, має знеболюючу дію (зменшує кількість оцтових корчів на 42,4%). Сполука β , γ -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 β -oxy- γ -(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 β , γ -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-метилксантины 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-метилксантины, 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-