

ИССЛЕДОВАНИЕ АНТИЭКССУДАТИВНОЙ АКТИВНОСТИ ПРОИЗВОДНЫХ 7- β -ГИДРОКСИ- γ -(*n*-ХЛОРОФЕНОКСИ)- ПРОПИЛ-8-ЗАМЕЩЕННЫХ ТЕОФИЛЛИНА

Григорьева Л. В., Самура Б. А., Самура И. Б., Романенко Н. И.
Харьковский национальный университет имени В. Н. Каразина
Национальный фармацевтический университет, Харьков
Запорожский государственный медицинский университет

Воспаление и боль являются наиболее частыми симптомами разнообразных заболеваний и представляют важную клиническую проблему. Воспалительный процесс возникает из-за нарушений, вызванных воздействием флогогенного агента. В ответ на воздействие повреждающего фактора в тканях образуются медиаторы воспаления (гистамин, серотонин, вазоактивные полипептиды – кинины: брадикинин, каллидин и др.), которые влияют на проницаемость кровеносных сосудов и нервные окончания. В результате их действия развивается отек, появляется сильная боль [2].

Воспаление представляет собой динамический процесс, развивающийся в ответ на воздействие экзогенного повреждающего фактора, и обусловлено реакцией клеток и тканей, которая определяется общей реактивностью организма, регулируемой нервно-гормональными механизмами [11].

Вследствие агрегации тромбоцитов образуются микротромбы, значительно уменьшается подведение кислорода к соответствующим участкам тканей, то есть возникает гипоксия, нарушаются обменные процессы. Экссудация развивается вследствие изменения проницаемости, повышения гидростатического давления в капиллярах, относительного повышения коллоидно-осмотического давления в воспаленной ткани. В результате экссудации образуется отек в интерстициальных соединительнотканых пространствах [2].

В связи с полиэтиологичностью и особенностями механизмов развития воспалительного процесса и болевого синдрома для лечения **таких** заболеваний применяются лекарственные средства разных фармакологических групп, среди которых особое место занимают препараты симптоматической терапии – нестероидные противовоспалительные средства (НПВС) [1, 7].

Антиэкссудативные свойства НПВС играют важную роль в механизме их периферического противовоспалительного действия, медиаторы боли являются одновременно и медиаторами воспаления. Несмотря на многолетнюю историю применения НПВС в клинической практике, механизмы, которые определяют их терапевтическую эффективность и токсические реакции, до сих пор остаются не до конца раскрытыми [8]. В Украине, по данным Государственного фармакологического центра МОЗ Украины, НПВС занимали пятое место в рейтинге лекарственных средств по частоте зарегистрированных побочных реакций. Ведущий механизм, который определяет как эффективность, так и токсичность НПВС, связан с угнетением активности циклооксигеназы (ЦОГ-1 и ЦОГ-2). НПВС связывают оба изофермента ЦОГ и препятствуют их взаимодействию с арахидоновой кислотой, что приводит к нарушению биосинтеза простагландинов и снижению активности воспалительного процесса [13]. Диклофенак ока-

зывает более выраженное воздействие на активность ЦОГ-2, чем целекоксиб, рофекоксиб, мелоксикам [7]. Активность ЦОГ-1 под влиянием диклофенака также снижается, но его водействие значительно меньше, чем на ЦОГ-2. Такой эффект обеспечивает высокую терапевтическую активность при хорошей переносимости лечения [10,11].

Анальгетический и противовоспалительный эффекты НПВС связаны со снижением активности (ЦОГ-2) в очаге воспаления, а угнетение изоформы ЦОГ-1 приводит к нарушению физиологических реакций: синтеза простагландинов класса E в слизистой оболочке желудка и развития эрозивно-язвенного поражения [5]. При длительном приеме НПВС могут вызывать развитие желудочных кровотечений и представляют наибольшую угрозу для больных ревматоидными артритами, поскольку они принимают большие дозы указанных препаратов и нередко в сочетании с глюкокортикостероидами [8].

Неселективные НПВС несут угрозу развития язвенного поражения в результате снижения синтеза гастропротекторных простагландинов, а селективные блокаторы ЦОГ-2 развитие тромботических осложнений и инфаркта миокарда [9, 12]. В этой связи последующий поиск новых анальгетических средств является актуальным.

В результате компьютерного прогноза видов фармакологической активности установлено, что впервые синтезированные 7-β-гидрокси-γ-(*n*-хлорофенокси)пропил-8-замещенные теofilлина могут проявлять антиэкссудативную активность, что послужило основанием для проведения данных исследований.

Целью данной работы явилось изучение антиэкссудативной активности производных 7-β-гидрокси-γ-(*n*-хлорофенокси)пропил-8-замещенных теofilлина.

Материалы и методы исследования. Объектом исследования были 7-β-гидрокси-γ-(*n*-хлорофенокси)пропил-8-замещенных теofilлина. Структура синтезированных веществ подтверждена с помощью современных физико-химических методов элементного анализа, УФ-, ИК-, ПМР- и масс-спектрометрических методов, а чистота контролировалась методом тонкослойной хроматографии.

Синтез веществ осуществлен на кафедре биологической химии и лабораторной диагностики Запорожского государственного медицинского университета под руководством доктора фармацевтических наук, профессора Н. И. Романенко. Изучение антиэкссудативного действия исследуемых веществ проводили на белых нелинейных крысах массой 180-200 г на модели острого воспалительного отека, вызванного субплантарным введением в заднюю лапку 0,1 мл 1% раствора каррагинина. Объем лапки измеряли с помощью гидростатического онкометра к началу опыта и в момент максимального развития отека (через 4 часа). Исследуемые вещества вводили внутривентриально, однократно, за 30 минут до введения флогогенного агента в дозах 0,02 от ЛД₅₀. Препаратом сравнения был использован диклофенак натрия в дозе 8,0 мг/кг. Антиэкссудативный эффект исследуемых веществ рассчитывали в процентах по отношению к контролю по формуле:

$$\% \text{ угнетение отека} = \frac{V_k - V_d}{V_k} \times 100, \text{ где}$$

V_k и V_d соответственно объем лапки в контроле и в опыте [4].

При проведении экспериментальных исследований животные находились в стандартных условиях, согласно нормам и принципам Директивы Совета ЕС по вопросам защиты позвоночных животных, которых используют для экспериментальных и других научных целей (Страсбург, в 1986 г.) и «Общих этических принципов экспериментов на животных» (Киев, 2001), согласованные с требованиями «Европейской конвенции защиты позвоночных животных, которых используют для экспериментальных и научных целей» [3, 4]. Статистическую проверку данных проводили с использованием стандартного пакета анализа программы статистической обработки результатов версии Microsoft Office Excel 2003. Результаты представлены в виде выборочного среднего значения \pm стандартной ошибки среднего значения. Достоверность отличий между экспериментальными группами оценивали с помощью t-критерия Стьюдента и U-критерия Уитни-Манна компьютерной программы «STATISTICA[®] for Windows 6.0» (StatSoft Inc., № AXXR712D833214 FAN5) [6]. Для всех видов анализа статистически значимыми считали отличия при $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение. Анализ представленных результатов изучения антиэкссудативной активности исследуемых гетероциклических производных 7- β -гидрокси- γ -(*n*-хлорофенокси)пропил-8-замещенных теофиллина (табл.) свидетельствуют о том, что наиболее выраженный антиэкссудативный эффект проявило соединение № 1 – 7- β -гидрокси- γ -(*n*-хлорофенокси)пропил-8-N- β -диметиламиноэтиламино-теофиллина, которое в дозе 11,8 мг/кг через 4 часа после введения вызывало уменьшение экспериментального отека лапки у крыс на 43,2 % ($p < 0,05$).

Замена в 8-м положении молекулы 7- β -гидрокси- γ -(*n*-хлорофенокси)пропил-8-замещенных теофиллина N- β -диметиламино-этиламинового фрагмента на N- β -диэтиламиноэтиламиновый (соед. 2) радикал привело к уменьшению антиэкссудативного эффекта на 7,2 %. Экссудация развивается вследствие изменения проницаемости, повышения гидростатического давления в капиллярах, относительного повышения коллоидно-осмотического давления в воспаленной ткани. В результате экссудации образуется отек в интерстициальных соединительнотканых пространствах [2].

В результате введения в 8-е положение β -карбоксииламино-нового (соед. 3) и γ -карбоксиипропиламинового (соед. 4) радикалов вместо N- β -диэтиламиноэтиламинового (соед. 2) заместителя антиэкссудативная активность составила 39,8 % и 37,3 % соответственно. Менее выраженное антиэкссудативное действие проявили вещества, которые содержат в 8-м положении молекулы аспарагиновую (соед. 5) и аминоксановую (соед. 6) кислоты, которые угнетали развитие экспериментального каррагенинового отека лапки у крыс в среднем на 30,1 % ($p < 0,05$) и 27,5 % ($p < 0,05$) соответственно.

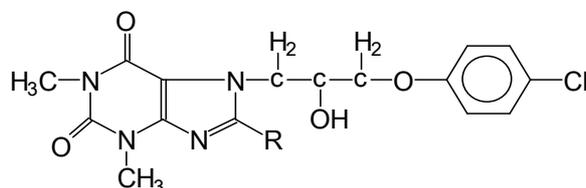
Соединение № 7 проявило тенденцию к угнетению развития каррагенинового отека лапки у крыс на 10,6 %. Антиэкссудативная активность препарата сравнения диклофенака в дозе 8 мг/кг составила 45,8 % ($p < 0,05$).

Можно предположить, что антиэкссудативный эффект синтезированных производных 7- β -гидрокси- γ -(*n*-хлорофенокси)пропил-8-замещенных теофиллина реализуется за счет ингибирования экспрессии генов, ответственных за

синтез провоспалительных цитокинов, вследствие чего уменьшается синтез и выброс медиаторов воспаления из патологических клеток [2].

Таблица

**Антиэкссудативная активность в ряду
7-β-гидрокси-γ-(*n*-хлорофенокси)пропил-8-замещенных теофиллина**



| Соединение № | Доза, мг/кг | R | Антиэкссудативная активность | |
|--------------|-------------|---------------------------|------------------------------|----------------|
| | | | Объем лапки (M ± m) мл | в % к контролю |
| 1 | 11,8 | N-β-диметиламиноэтиламино | 1,34±0,07 | 43,2 |
| 2 | 12,2 | N-β-диетиламиноэтиламино | 1,51±0,06* | 36,0 |
| 3 | 14,3 | β-карбоксииэтиламино | 1,42± 0,07* | 39,8 |
| 4 | 13,0 | γ-карбоксиипропиламино | 1,48±0,06* | 37,3 |
| 5 | 22,4 | аспарагинова кислота | 1,65±0,07* | 30,1 |
| 6 | 7,0 | аминогексанова кислота | 1,71±0,09* | 27,5 |
| 7 | 30,2 | фенилаланин | 2,11±0,12* | 10,6 |
| Диклофенак | 8,0 | препарат сравнения | 1,28±0,14* | 45,8 |
| Контроль | — | — | 2,36±0,16 | 100 |

Примечание: * p < 0,05 относительно контроля

Таким образом, среди изученных 7-β-гидрокси-γ-(*n*-хлорофенокси)пропил-8-замещенных теофиллина наиболее активным оказалось соединение № 1, антиэкссудативная активность которого незначительно (на 2,6 %) уступает препарату сравнения диклофенаку.

Выводы

1. Установлено, что соединение № 1 – 7-β-гидрокси-γ-(*n*-хлорофенокси)пропил-8-N-β-диметиламиноэтиламинотеофиллина, проявило антиэкссудативную активность, которую можно сопоставить с действием диклофенака.

2. Производные 7-β-гидрокси-γ-(*n*-хлорофенокси)пропил-8-замещенных теофиллина являются перспективной группой гетеро-циклических веществ для проведения дальнейшего целенаправленного синтеза и фармакологического скрининга с целью создания на их основе более эффективных и менее токсичных лекарственных средств, проявляющих антиэкссудативную активность.

Литература

1. Белоусов Ю. Б. Современные представления о фармакодинамике теофиллина / Ю. Б. Белоусов, С. В. Лукьянов, А. А. Духанин // Качеств. клинич. практика. – 2002. – № 3. – С. 5-8.

2. Бутров А. В. Современные подходы к фармакотерапии послеоперационной боли с применением ненаркотических анальгетиков в травматологии и ортопедии / А. В. Бутров, Е. Н. Кондрашенко, А. Б. Бутгусаим и др. // *Consilium Medicum*. – 2009. – Том 11, № 9. – С. 55-60.
3. Біоетична експертиза доклінічних та інших наукових досліджень, що виконуються на тваринах: методичні рекомендації / О. Г. Резніков, А. І. Соловійов, Н. В. Добреля, О. В. Стефанов // *Вісник фармакології та фармацевції*. – 2006. – № 7. – С. 47-61.
4. Доклінічні дослідження лікарських засобів / [под ред. О. В. Стефанова]. – К.: Авіцена, 2001. – С. 433-443.
5. Каратеев А. Е. НПВП-ассоциированное заболевание желудочно-кишечного тракта при ревматизме в России / А. Е. Каратеев, Н. Н. Коновалова, А. А. Литовченко и др. // *Клин. мед.* – 2005. – № 5. – С. 33-38.
6. Лапач С. Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием EXCEL / С. Н. Лапач, А. В. Чубенко, П. Н. Бабич и др. – К.: Морион, 2000. – 320 с.
7. Машковский М. Д. Лекарственные средства / М. Д. Машковский.– [15-е изд., перераб., испр. и доп.]. – М.: Изд-во Новая волна, 2009. –1206 с.
8. Побочное действие лекарств / С. М. Дроговоз, А. П. Гудзенко, Я. А. Бутко [та ін.]. –Х.: «СИМ», 2010. – 480 с.
9. Сороцкая В. Н. Желудочно-кишечные осложнения одна из причин смерти больных ревматическими заболеваниями // В. Н. Сороцкая, А. Е. Каратеев и др. // *Научно-практическая ревматологии*. – 2005. – № 4. – С. 34-37.
10. Crofford L. J. Basic biology and clinical application of specific cyclooxygenase-2 inhibitors / L. J. Crofford, P. E. Lipsky, P. Brooks et. al. // *Arthritis Rheum*. – 2000. – Vol. 43. – P. 4-13.
11. Gislason G. 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 et al. // *Circulation*. – 2006. – Vol.113, № 25. – P. 2906-2913.
12. Graham D. J. Risk of acute myocardial infarction and sudden cardiac death in patients treated with cyclooxygenase 2 selective and non-selective nonsteroidal antiinflammatory drugs: nested case-control study / D.J.Graham, D.Campen, R.Hui et al. / *Lancet*. – 2005. – Vol. 365. – P. 475-481.
13. Hudson M. Risk of congestive heartfailure with nonsteroidal antiinflammatory drugs and selective Cyclooxygenase 2 inhibitors: a class effect? / M. Hudson, E. Rahme, H. Richard, L. Pilote et al. // *Arthritis Rheum*. – 2007. – Vol. 57, № 33. – P. 516-523.