

ТЕОРЕТИЧНА І ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА МЕДИЦИНА

УДК 615.212.276

Е.А. Дученко, В.И. Корниенко, Б.А. Самура, Е.В. Ладогубец,
Н.И. Романенко**, Д.Г. Иванченко***

*Харьковская государственная зооветеринарная академия
*Национальный фармацевтический университет, г. Харьков
**Запорожский государственный медицинский университет*

**ЗАВИСИМОСТЬ АНТИНОЦИЦЕПТИВНОЙ АКТИВНОСТИ
ОТ ХИМИЧЕСКОЙ СТРУКТУРЫ В РЯДУ
7-(2-ГИДРОКСИ-3-*n*-МЕТОКСИФЕНОКСИ)ПРОПИЛ-8-ЗАМЕЩЕННЫХ
ТЕОФИЛЛИНА**

Проведены скрининговые исследования 7-(2-гидрокси-3-*n*-метоксифенокси)пропил-8-замещенных теofilлина. Изучено их влияние на чувствительность висцеральных ноцицепторов. Выявлено соединение 5, обладающее антиноцицептивной активностью, сопоставимой с действием диклофенака. 7-(2-гидрокси-3-*n*-метоксифенокси)пропил-8-замещенные теofilлина являются перспективной группой соединений для дальнейшего синтеза и поиска новых фармакологических веществ нестероидной структуры с антиноцицептивными свойствами.

Ключевые слова: 7-(2-гидрокси-3-*n*-метоксифенокси)пропил-8-замещенные теofilлина, антиноцицептивная активность.

Важной проблемой современной анестезиологии является борьба с болью. Болевой синдром сопровождается многими заболеваниями. Для лечения данных симптомов широко применяются ненаркотические анальгетики, а именно нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) [1]. Во всем мире НПВП ежегодно принимает более 300 млн человек, причем лишь 100 млн пациентов – по назначению врача, остальные – в качестве безрецептурных препаратов [1, 2].

Диклофенак натрия обладает выраженным анальгетическим свойством, не связанным с его влиянием на воспаление [3, 4]. Препарат оказывает центральное и периферическое антиноцицептивное действие.

Ненаркотические анальгетики способны подавлять ноцицептивную систему восприятия боли, не нарушая при этом общей болевой чувствительности. Их применяют при лечении воспалительных заболеваний опорно-

двигательного аппарата. Однако ненаркотические анальгетики обладают побочными эффектами. Большинство препаратов данной группы являются высокотоксичными, недостаточно эффективными и имеют побочные эффекты.

Наиболее распространенным нежелательным эффектом от действия НПВП является гастропатия, которая проявляется изъязвлением слизистой ЖКТ и зачастую сопровождается перфорацией и кровотечением. Осложнения этого типа иногда протекают бессимптомно: без болей, тошноты, изжоги, чувства дискомфорта и прочих симптомов, типичных для поражения ЖКТ [5].

Основная причина гастропатий обусловлена блокадой циклооксигеназы анальгетиками. В организме циклооксигеназа-1 стимулирует синтез гастропротекторных простагландинов, которые обеспечивают защиту слизистой желудка, стимулируют

© Е.А. Дученко, В.И. Корниенко, Б.А. Самура и др., 2015

секрецию бикарбонатов и слизи, подавляют секрецию соляной кислоты. Неселективные анальгетики поражают ЖКТ чаще, чем селективные, поскольку гастропротекция обеспечивается в основном активностью циклооксигеназы-1 [5]. Кроме того, НПВП оказывают прямое раздражающее действие на слизистую оболочку желудка, что также является негативным фактором и приводит к развитию гастропатий [6, 7].

Противовоспалительный эффект НПВП связан с угнетением активности циклооксигеназы-2 [8, 9] в очаге воспаления, которая является ключевым ферментом синтеза простагландинов, а угнетение изоформы циклооксигеназы-1 приводит к нарушению синтеза простагландинов класса E в слизистой оболочке желудка и развитию эрозивно-язвенного поражения [3, 10].

Особо следует отметить риск развития поражений ЖКТ при комбинированном назначении НПВП с глюкокортикостероидами (ГКС). При сочетанном приеме НПВП и ГКС эрозивно-язвенные поражения ЖКТ развиваются в 10 раз чаще, чем при монотерапии НПВП. Это объясняется системным действием ГКС, которые, блокируя фосфолипазу A₂, тормозят образование арахидоновой кислоты, что приводит к снижению синтеза простагландинов. В результате комбинированного использования этих препаратов ингибирующее действие на синтез простагландинов значительно усиливается, что сопровождается возрастанием эффективности терапии и усилением негативного воздействия на ЖКТ [11, 12]. При применении НПВП превращение арахидоновой кислоты снижается, что приводит к уменьшению синтеза тромбксана A₂ и агрегации тромбоцитов, замедляется свертываемость крови и возрастает время кровотечения. Сильнее действие выражено у ацетилсалициловой кислоты, которая необратимо блокирует циклооксигеназу [9].

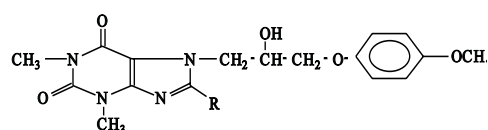
Фундаментальные открытия патофизиологических механизмов боли явились мощным стимулом в создании новых обезболивающих средств [4, 12, 13].

В связи с этим поиск высокоэффективных лекарственных препаратов с низкой токсичностью в целях создания новых лекарственных средств для борьбы с болью

остается актуальным вопросом современной фармакологии [7].

Результаты компьютерного прогноза возможных видов биологической активности впервые синтезированных производных 7-(2-гидрокси-3-*n*-метоксифенокси)пропил-8-замещенных теofilлина свидетельствуют о наличии анальгетических и противовоспалительных свойств, что и послужило основанием для изучения антиноцицептивной активности данных веществ.

Материал и методы. Объектом исследования были 11 соединений в ряду 7-(2-гидрокси-3-*n*-метоксифенокси)пропил-8-замещенных теofilлина



синтез которых осуществлен на кафедре биологической химии и лабораторной диагностики Запорожского государственного медицинского университета под руководством доктора фармацевтических наук, профессора Н.И. Романенко.

Структура синтезированных соединений подтверждена с помощью современных физико-химических методов элементного анализа, УФ-, ИК-, ПМР- и масс-спектрометрии, встречного синтеза, а чистоту синтезированных веществ контролировали методом тонкослойной хроматографии. Данные вещества являются белыми кристаллическими порошками, без запаха, с горьким вкусом, нерастворимые в воде, легко растворимые в диметилформамиде, диметилсульфоксиде, практически нерастворимые в эфире, этаноле и хлороформе.

Антиноцицептивную активность 7-(2-гидрокси-3-*n*-метоксифенокси)пропил-8-замещенных теofilлина (соед. 1–11) исследовали на модели «уксусных корчей» в опытах на беспородных крысах массой 170–180 г. Корчи вызывали внутрибрюшинным введением 0,75 % водного раствора уксусной кислоты в дозе 1 мл на 100 г массы тела животного. Спустя 20 минут после внутрибрюшинного введения уксусной кислоты подсчитывали количество корчей в течение 30 минут. Изучаемые вещества вводили внутривентриально в дозе 0,05 ДЛ₅₀ с помощью спе-

циального зонда за 30 минут до введения уксусной кислоты. Уменьшение количества корчей у животных по сравнению с таковым в контрольной группе служило показателем анальгетической активности исследуемых веществ. В качестве препарата сравнения использовали диклофенак натрия ($DL_{50} = 8$ мг/кг). Антиноцицептивную активность выражали в процентах снижения количества уксусных корчей у опытных крыс по сравнению с контрольными животными. Антиноцицептивную активность рассчитывали по формуле

$$\text{Антиноцицептивная активность} = \frac{Y_k - Y_o}{Y_k} \times 100,$$

где Y_k и Y_o – количество корчей в контроле и опыте соответственно [14, 15].

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 [1]. Полученные данные обработаны методами вариационной статистики по t-критерию Стьюдента с использованием программного обеспечения «Windows Excel 2003» [16, 17].

Результаты и их обсуждение. После введения большинства синтезированных веществ в ряду 7-(2-гидрокси-3-*n*-метоксифенокси)пропил-8-замещенных теofilлина умень-

шилась болевая реакция висцеральных ноцицепторов на раздражающее действие уксусной кислоты (таблица). Наиболее выраженный антиноцицептивный эффект проявило вещество 7-(2-гидрокси-3-*n*-метоксифенокси)пропил-8-диэтиламинотеofilлина (соед. 5), которое в дозе 18,3 мг/кг вызывало достоверное уменьшение количества уксусных корчей на 44,4 % ($p < 0,05$). Проявление острой болевой реакции на химический раздражитель у крыс после введения этого соединения достоверно ослабевало на 44,4 % ($p < 0,05$).

Замена в 8-м положении молекулы 7-(2-гидрокси-3-*n*-метоксифенокси)пропил-8-замещенных теofilлина диэтиламинового фрагмента (соед. 5) на аминовый (соед. 10), *m*-толиламиновый (соед. 11), *n*-пропиламиновый (соед. 4), этиламиновый (соед. 6), 4-фенилпиперазин-1-ильный (соед. 1), диметиламиновый (соед. 7) и *n*-бутиламиновый (соед. 3) радикалы приводит к снижению антиноцицептивной активности с 44,4 до 14,6 %.

Замена в 8-м положении молекулы 7-(2-гидрокси-3-*n*-метоксифенокси)пропил-8-диэтиламинотеofilлина диэтиламинового радикала (соед. 5) на *n*-метилбензиламиновый (соед. 7) и *n*-гексиламиновый (соед. 8) заместители приводит к ослаблению антиноцицептивной активности соответственно на 5,6 и 8,6 %, а введение (3-имидазоллил-1-) пропиламинового (соед. 2) радикала способ-

*Анальгетическая активность 7-(2-гидрокси-3-*n*-метоксифенокси)пропил-8-замещенных теofilлина ($n=7$)*

Соединение №	Шифр	Доза, мг/кг	R	Анальгетическая активность	
				количество корчей	в % к контролю
1	γ-3510	14,3	4-фенилпиперазин-1-ил	27,14±0,90*	18,1
2	γ-3133	21,5	3-имидазоллил-1-пропиламино	32,57±1,06	1,7
3	γ-3132	13,8	<i>n</i> -бутиламино	28,29±1,04	14,6
4	γ-3123	16,8	<i>n</i> -пропиламино	25,57±1,24*	22,8
5	γ-3122	18,3	диэтиламино	18,43±1,37*	44,4
6	γ-3121	22,8	этиламино	26,57±1,10*	19,8
7	γ-3120	21,9	диметиламино	27,71±1,20*	16,4
8	γ-3205	11,3	<i>n</i> -гексиламино	30,29±1,11	5,6
9	γ-3206	14,8	<i>n</i> -метилбензиламино	31,29±1,07	8,9
10	γ-3118	26,8	амино	22,86±1,12*	31,0
11	γ-3448	22,1	<i>m</i> -толиламино	24,72±1,07*	25,4
Диклофенак натрия		8,0		17,86±1,21*	46,1
Контроль		–		33,14±1,41	100

* Различия достоверны ($p < 0,05$) по сравнению с контролем.

ствуєт утраті антиноцицептивної активності цього речовини.

Сопоставив результати вивчення антиноцицептивної активності 7-(2-гідрокси-3-*n*-метоксифеноксипропил-8-діетиламінотеофіліна) і препарату порівняння, ми встановили, що антиноцицептивна активність диклофенаку натрію порівнянна з анальгетичним ефектом речовини 5.

Таким чином, враховуючи результати як раніше проведених досліджень про наявність виражених діуретичних властивостей у речовини 5, так і нинішнього дослідження, можна рекомендувати дану речовину для вивчення специфічної активності і безпеки.

Список літератури

1. *Насонов Е. Л.* Применение нестероидных противовоспалительных препаратов / *Е. Л. Насонов* // Российский медицинский журнал. – 2002. – Т. 10, № 4. – С. 206–212.
2. *Машковский М. Д.* Лекарственные средства / *М. Д. Машковский*. – [15-е изд., перераб., испр. и доп.]. – М.: ООО Изд-во Новая волна, 2008. – 1206 с.
3. 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. Cune [et al.]* // *Arthritis Rheum.* – 2000. – V. 43. – P. 1891–1896.
4. Celecoxib versus naproxen and diclofenac in osteoarthritis patients: SUCCESS-1 study / *G. Singh, J. Fort, J. Goldstein [et al.]* // *Am. J. Med.* – 2006. – V. 119. – P. 255–266.
5. Selective regulation of cellular cyclooxygenase by dexamethasone and endotoxin in mice / *J. L. Masferrer, B. S. Zweifel, K. Seibert [et al.]* // *J. Clin. Invest.* 2007. – V. 86. – P. 1375–1379.
6. Reduced risk of upper gastrointestinal ulcer complications with celecoxib, a novel COX-2 inhibitor / *J. L. Goldstein, F. E. Silverstein, N. M. Agrawal [et al.]* // *Am. J. Gastroenterol.* – 2000. – V. 95 (7). – P. 1681–1690.
7. *Singh G.* Recent considerations in nonsteroidal antiinflammatory drug gastropathy / *G. Singh* // *Am. J. Med.* – 1998. – V. 108, № 1. – P. 31–38.
8. *Насонов Е. Л.* Селективные ингибиторы циклооксигеназы-2: новые перспективы лечения заболеваний человека / *Е. Л. Насонов, Е. С. Цветкова, Н. Л. Тов* // *Терапевт. архив.* – 1998. – № 5. – С. 8–14.
9. 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. – V. 113, № 25. – P. 2906–2913.
10. Selective inhibition of cyclooxygenase-2 reverses inflammation and expression of COX-2 and IL-6 in rat adjuvant arthritis / *G. D. Anderson, S. D. Hauser, M. E. Bremer [et al.]* // *J. Clin. Invest.* – 1996. – № 97. – P. 2672–2679.
11. *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.
12. *Wolfe M.* Gastrointestinal toxicity of nonsteroidal anti-inflammatory drugs / *M. Wolfe, D. R. Lichtenstein, G. Singh* // *N. Engl. J. Med.* – 1999. – V. 340 (24). – P. 1888–1899.
13. Synthesis and biological evaluation of the 1,5-diarylpyrazole class of cyclooxygenase-2 inhibitors: identification of SC-58636 (celecoxib) / *T. D. Penning, J. J. Talley, S. R. Bertenshaw [et al.]* // *J. Med. Chem.* – 1997. – V. 40. – P. 1347–1365.

Выводы

1. На экспериментальной модели «укусных корчей» установлено, что соединение 5 – 7-(2-гідрокси-3-*n*-метоксифеноксипропил-8-діетиламінотеофіліна) – має виражену антиноцицептивну активність, яка статистично надійливо відрізняється від дії диклофенаку натрію.

2. Производные 7-(2-гідрокси-3-*n*-метоксифеноксипропил-8-замещенные теофіліна є перспективною групою органічних речовин для подальшого цільового синтезу і проведення фармакологічного скринінгу з метою створення ефективних і менш токсичних анальгетичних засобів.

14. Доклінічні дослідження лікарських засобів : методичні рекомендації / під ред. О. В. Стефанова. – К. : Авіцена, 2001. – 528 с.

15. Сернов Л. Н. Элементы экспериментальной фармакологии / Л. Н. Сернов, В. В. Гацура. – М., 2000. – 352 с.

16. Лапач С. Н. Основные принципы применения статистических методов в медико-биологических исследованиях с использованием Excel / С. Н. Лапач, А. В. Чубенко, П. Н. Бабич. – К. : МОРИОН, 2000. – 320 с.

17. Лапач С. Н. Статистика в науке и бизнесе. Комплекс прикладных программ на CD для Microsoft Excel / С. Н. Лапач, А. В. Чубенко, П. Н. Бабич. – К. : МОРИОН, 2002. – 639 с.

К.А. Дученко, В.І. Корнієнко, Б.А. Самура, О.В. Ладозубець, Н.І. Романенко, Д.Г. Іванченко
ЗАЛЕЖНІСТЬ АНТИНОЦИЦЕПТИВНОЇ АКТИВНОСТІ ВІД ХІМІЧНОЇ СТРУКТУРИ В РЯДУ
7-(2-ГІДРОКСИ-3-*n*-МЕТОКСИФЕНОКСИ)ПРОПІЛ-8-ЗАМІЩЕНИХ ТЕОФІЛІНУ

Проведено скринінгові дослідження 7-(2-гідрокси-3-*n*-метоксифенокси)пропіл-8-заміщених теофіліну. Вивчено їхній вплив на чутливість вісцелярних ноцицепторів. Виявлено сполуку 5, що володіє антиноцицептивною активністю, порівнянню з дією диклофенаку. 7-(2-гідрокси-3-*n*-метоксифенокси)пропіл-8-заміщені теофіліну є перспективною групою для подальшого синтезу і пошуку нових фармакологічних речовин нестероїдної структури з антиноцицептивними властивостями.

Ключові слова: 7-(2-гідрокси-3-*n*-метоксифенокси)пропіл-8-заміщені теофіліну, антиноцицептивна активність.

E.A. Duchenko, V.I. Kornienko, B.A. Samura, E.V. Ladogubets, M.I. Romanenko, D.G. Ivanchenko
ANTINOCICEPTIVE ACTIVITY DEPENDENCE FROM CHEMICAL STRUCTURE IN SERIES
OF 7-(2-HYDROXY-3-*p*-METHOXYPHENOXY)PROPYL-8-SUBSTITUTED THEOPHYLLINE

The screening of 7-(2-hydroxy-3-*p*-methoxyphenoxy)propyl-8-substituted theophylline was done. An effect on visceral nociceptors sensitivity was studied. A compound 5, that possesses antinociceptive activity that is comparable with the diclofenac activity, was detected. 7-(2-hydroxy-3-*p*-methoxyphenoxy)propyl-8-substituted theophylline is prospective group of compounds for further synthesis and researches of new pharmacological substances of a non-steroidal structure with antinociceptive properties.

Keywords: 7-(2-hydroxy-3-*p*-methoxyphenoxy)propyl-8-substituted theophylline, antinociceptive activity.

Поступила 30.09.15