

УДК 547.461.2:547.551.42

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

**А.В. Таран, В.И. Корниенко, Б.А. Самура,
Н.И. Романенко, О.А. Мартынюк**

*Национальный фармацевтический университет (Харьков)
Запорожский государственный медицинский университет*

Вступление

Воспалительный процесс в организме человека является ведущим патогенетическим звеном в развитии многих заболеваний различного генеза. Фармакологическая коррекция воспаления нестероидными противовоспалительными средствами (НПВС) продолжает привлекать внимание, как исследователей экспериментаторов, так и клиницистов [13, 14]. В настоящее время, более 30 миллионов людей ежедневно принимают НПВС, из них 40% пациенты возрастом старше 60 лет [15]. Около 20% больных находящихся на лечении в стационаре лечебных учреждений принимают НПВС [2, 17].

В то время как неселективные НПВС таят угрозу развития язвенного поражения желудка и двенадцатиперстной кишки [3, 6], вследствие снижения синтеза гастропротекторных простагландинов [9, 10]. Селективные блокаторы циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2) несут угрозу развития тромботических осложнений, в том числе инфаркта миокарда [2, 4].

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) [8, 11, 16].

Результаты компьютерного прогноза свидетельствуют о высокой вероятности наличия у 7,8-дизамещенных 3-метилксантина анальгетических и противовоспалительных свойств.

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 явилось экспериментальное исследование противовоспалительной и анальгетической активностей аммонийных солей 7,8-дизамещенных 3-метилксантина у крыс.

Материалы и методы исследований

Объектом исследования были 15 синтезированных веществ в ряду аммонийных солей 7,8-дизамещенных 3-метилксантина. Острую токсичность исследуемых веществ изучали в опытах на белых беспородных мышах массой 18-23 г, а ЛД₅₀ вычисляли по методу Кёрбера [5]. Изучение влияния аммонийных солей 7,8-дизамещенных 3-метилксантина на висцеральную стимуляцию проведено на модели "уксусных корчей" [1] в опытах на белых крысах линии Вистар массой 160-190 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 вводили внутривентрикулярно 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 сравне-

нию с контрольной группой, служило показателем чувствительности висцеральных ноцицепторов на действие исследуемых веществ. Анальгетическую активность выражали в процентах снижения числа укусных корчей в опытных животных по сравнению с контрольными.

Антиэкссудативный эффект аммонийных солей 7,8-дизамещенных 3-метилксантинана (соед. 1-15) изучили на модели острого воспалительного отека, вызванного субплантарным введением флогогена - каррагинина. Опыты проведены на белых крысах линии Вистар обоего пола массой 160-190 г. Исследуемые вещества вводили в дозе 0,05 ЛД₅₀ внутривентрикулярно за 30 минут до введения флогогенного агента. Контрольным группам вводили дистиллированную 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 флогогенного отека у опытных животных по сравнению с контрольными и выражали в процентах. В качестве препарата сравнения взяли диклофенак-натрия (ЕД₅₀=8 мг/кг). Степень угнетения отека рассчитывали по формуле:

$$\% \text{ угнетения} = \frac{U_k - U_o}{U_k} \cdot 100, \text{ где}$$

U_k и U_o соответственно объем лапки в контроле и опыте [1,5].

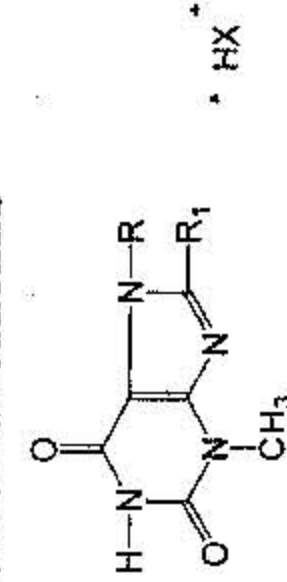
При проведении экспериментальных исследований животные находились в стандартных условиях согласно с нормами и принципами Директивы Совета ЕС о защите позвоночных животных, которых используют при проведении экспериментальных исследований.

Полученные данные обработаны общепринятыми методами вариационной статистики по критерию t Стьюдента с использованием программного обеспечения "Windows-2000", электронных таблиц Excel и пакета математической обработки Mathcad-5.0 [1, 5].

Полученные результаты и их обсуждение

Установлено, что острая токсичность аммонийных солей 7,8-дизамещенных 3-метилксантинана, находилась в интервале от 185 мг/кг до 445 мг/кг (таблица 1).

Таблица 1
Химическое строение и острая токсичность аммонийных солей 7,8-дизамещенных 3-метилксантинана



Соединение №	R	R ₁	X	ЛД ₅₀ (М ± m)
1	β-феноксипропил	пиперазино	2-аминоэтанат	305,0±18,2
2	β-феноксипропил	пиперазино	аспартат	245,0±18,4
3	β-феноксипропил	пиперазино	глутамат	270,0±19,9
4	этанат	водород	пиперидиний	185,0±15,9
5	этанат	водород	морфолиний	205,0±18,4
6	этанат	водород	2'-гидроксиэтиламоний	235,0±19,9
7	этанат	водород	пиперазиний	265,0±18,9
8	этанат	водород	N,N-ди(β-гидроксиэтил)аммоний	295,0±18,4
9	β-гидроксиэтил	пиперазино	сукцинат	268,8±14,0
10	β-феноксипропил	пиперазино	оксалат	355,0±18,4
11	β-феноксипропил	пиперазино	сукцинат	335,0±19,9
12	β-феноксипропил	пиперазино	оратат	395,0±18,4
13	β-феноксипропил	тиоэтанат	морфолиний	340,0±18,6
14	β-феноксипропил	тиоаспартат	2'-гидроксиэтиламоний	445,0±18,4
15	β-феноксипропил	тиоаспартат	β-гидроксиэтилпиперазиний	385,0±19,9

Наиболее токсичным ($LD_{50}=185$ мг/кг) оказалось пиперидинию 3-метилксантинил-7-etanoat (соед. 4). Токсичность других аммонийных солей 7,8-дизамещенных 3-метилксантина можно расположить за уменьшением токсичности в следующей последовательности: (соед. № 5), (соед. № 6), (соед. № 2), (соед. № 7), (соед. № 9), (соед. № 3), (соед. № 8), (соед. № 1), (соед. № 11), (соед. № 13), (соед. № 10), (соед. № 15), (соед. № 12) и (соед. № 14). В соответствии с классификацией К.К.Сидорова [7] все исследованные соединения можно отнести к умеренно токсичным веществам.

Анализ результатов исследования влияния аммонийных солей 7,8-дизамещенных 3-метилксантина на висцеральную стимуляцию показал, что соединения № 3, № 6, № 9-11, № 13 и № 14 уменьшают проявление у животных рефлекторной реакции на химический раздражитель на 22,1%-46,8% ($p<0,05$), а соединения № 2, № 7 и № 12 увеличивают количество корчей вызванных уксусной кислотой на 2,9-7,2%, что свидетельствует об их возбуждающем действии на висцеральные ноцицепторы (табл.2).

Таблица 2

Анальгетическая активность аммонийных солей 7,8-дизамещенных 3-метилксантина (n=7)

Сполука №	Доза, мг/кг	Анальгетическая активность		
		Количество корчей	% до контролю	Активность у %
1	15,3	46,2±2,8	85,9	14,1
2	12,3	57,7±2,9	107,2	-
3	13,5	41,8±3,4*	77,7	22,3
4	9,3	43,5±4,2	80,9	19,1
5	10,3	53,6±4,1	99,6	0,4
6	11,8	40,9±2,4	76,0	24,0
7	13,3	55,8±3,2	103,7	-
8	14,8	43,6±3,5	81,0	19,0
9	13,5	39,1±2,8*	72,7	27,3
10	17,8	41,9±3,1	77,9	22,1
11	16,8	39,7±2,4*	73,8	26,2
12	19,8	56,2±2,9	104,5	-
13	17,0	31,4±2,7*	58,3	41,7
14	22,3	29,5±2,9*	54,8	45,2
15	19,3	48,2±3,3	89,6	10,4
Контроль	-	53,8±2,8	100	-
Диклофенак	8,0	27,5±1,34*	54,9	45,1

Примечание: * - достоверность различий с контролем ($p<0,05$).

Проблеми екологічної та медичної генетики і клінічної імунології

Набольшей анальгетической активностью обладает, 2'-гидроксиэтиламмоний 3-метил-7-β-феноксиптил-8-тиоацетат (соед. № 14). Данное вещество в дозе 14,3 мг/кг снижало количество корчей на 45,2% ($p<0,05$). Меньшую активность оказала морфолиновая соль 3-метил-7-β-феноксиптилксантинил-8-тиоэтанат (соед. № 13), которая в дозе 17 мг/кг вызывала уменьшение чувствительности висцеральных ноцицепторов на 41,7% ($p<0,05$).

Введение в 7-е положение молекулы 3-метилксантина феноксиптильного (соед. № 2), этаноатного (соед. № 7) и β-феноксиптильного (соед. № 13), а в 8-е пиперазинового (соед. № 2) и атома водорода (соед. 7) и тиоэтанатного (соед. № 13) радикалов приводило к утрате анальгетических свойств.

Анализ результатов изучения противовоспалительной активности аммонийных солей 7,8-дизамещенных 3-метилксантина на показал, что соединения № 11 и № 13-15 оказывали антиэкссудативное действие, угнетая развитие экспериментального каррагенинового отека на 34,5-46,4%. Соединения № 2, № 5, № 7 и № 12 не проявили антиэкссудативной активности (табл.3).

Таблица 3

Противоспалительная активность аммонийных солей 7, 8-дизамещенных 3-метилксантина (n=7)

Сполука №	Доза, мг/кг	Противоспалительная активность		
		Объем лапки через 4 часа (M ± m), мл	% к контролю	Активность в %
1	15,3	1,76±0,11	80,0	20,0
2	12,3	2,18±0,09	99,1	0,9
3	13,5	1,75±0,04	79,5	20,5
4	9,3	1,82±0,06	82,7	17,3
5	10,3	2,23±0,11	101,4	-
6	11,8	1,74±0,08	79,1	20,2
7	13,3	2,20±0,06	100	-
8	14,8	1,70±0,04	77,3	22,7
9	13,5	1,64±0,05	74,5	25,5
10	17,8	1,68±0,06	76,4	23,6
11	16,8	1,44±0,07	65,5	34,5
12	19,8	2,26±0,12	102,7	-
13	17,0	1,23±0,07	55,9	44,1
14	22,3	1,17±0,06	53,6	46,4
15	19,3	1,36±0,07	61,8	38,2
Контроль	-	2,20±0,11	100	-
Диклофенак	8,0	1,23±0,09	55,9	44,1

Актуальні проблеми фармації та фармакотерапії

Выводы

1. Установлено, что изученные 15 аммонийных солей 7,8-дизамещенных 3-метилксантина относятся к умеренно токсичным веществам.

2. 2'-Гидроксиэтиламмонию 3-метил-7-β-феноксипропил-8-тиоацетат (соед. № 14) вызывал на 45,2% снижение чувствительности висцеральных ноцицепторов при раздражающем действии уксусной кислоты, а также проявил противовоспалительное действие, уменьшал развитие экспериментального отека лапки у крыс на 46,4% и превышает эффект диклофенака на 2,3%.

Литература

1. Доклінічні дослідження лікарських засобів / за ред. О.В.Стефанова. К.: Авіцена, 2001. - 528 с.
2. Машковский М.Д. Лекарственные средства / М.Д.Машковский. - [изд. 15-е, перераб., испр. и доп.]. - М.: Новая волна, 2005. - 1200 с.
3. Насонов Е.Л. Применение нестероидных противовоспалительных препаратов / Е.Л.Насонов // Российский медицинский журнал. - 2002. - Т. 10, № 4. - С. 206-212.
4. Насонов Е.Л. Болевой синдром при патологии опорно-двигательного аппарата / Е.Л. Насонов // Врач. - 2002. - № 4. - С. 15-19.
5. Сернов Л.Н. Элементы экспериментальной фармакологии / Л.Н.Сернов, В.В.Гацура. - М., 2000. - 352 с.
6. 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.
7. О классификации токсичности ядов при парентеральных способах введения / К.К.Сидоров // Токсикология новых пром. хим. в-в. - М., 1973. - Вып. 13. - С.47-60.
8. Basic and Clinical Pharmacology / edited by B.G.Katzung. - [9 ed.]. - San-Francisco : The McGraw-Hill Companies, 2004. - 1227 p.

9. Brunton, L.L. The Pharmacological Basis of Therapeutics / L.L.Brunton, J.S.Lazo. - [Goodman & Gilman's, 11th ed.]. - New York : McGraw Hill, 2006. - P.727-733.

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

11. Oxidative stress mediates drug-induced hepatotoxicity in rats: a possible role of DNA fragmentation / Amin Amr, Hamza Alaa A. [et al.] // Toxicology. - 2005. - Vol. 208, № 3. - С. 367-375.

12. Physicians' Desk Reference / Thomson PDR. - [60th ed.]. - Montvale, New Jersey, 2006. - 1854 p.

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

14. Symptomatic uses of caffeine in patients with cancer / R.Gonzalez Gilbert, L.Manfredi Paolo // J. Palliative Care. - 2003. - Vol. 19, № 1. - P. 63-65.

15. Tripathi K.D. Essentials of medical pharmacology / Tripathi K.D. - [5 ed.]. - New Delhi : Jaypee Brothers Medical publishers (P) LTD, 2004. - 875 p.

16. Wan-Jun Luo. Pretreatment with aminophylline reduces release of Troponin I and neutrophil activation in the myocardium of patients undergoing cardioplegic arrest / Wan-Jun Luo, Jian-Fang Qian, Hai-He Jiang // European Journal of Cardio-Thoracic Surgery. - 2007. - Vol. 31, № 3. - P. 360-365.

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

Резюме

Таран А.В., Корниенко В.И., Самура Б.А., Романенко Н.И., Мартынюк О.А. Влияние аммонийных солей 7,8-дизамещенных 3-метилксантина на висцеральную стимуляцию и течение флогогенной воспалительной реакции.

Проведено експериментальне вивчення впливу амонійних солей 7,8-дизамещених 3-метилксантина на чутливість висцеральних ноцицепторів і течення запального процесу у крыс. Установлено, що сполука № 14 зменшує болючу реакцію на стимуляцію висцеральних ноцицепторів уксусною кислотою на 45,2% і має протизапальну дію, зменшуючи розвиток експериментального набряку лапки у крыс на 46,4%.

Ключеві слова: амонійні соли 7,8-дизамещених 3-метилксантина, анальгетична активність, протизапальна активність.

Резюме

Таран А.В., Корнієнко В.І., Самура В.А., Романенко М.І., Мартинюк О.О. Вплив амонієвих солей 7,8-дизамещених 3-метилксантину на висцеральну стимуляцію і перебіг флогогенної запальної реакції в досліді.

Проведено дослідження впливу амонійних солей 7,8-дизамещених 3-метилксантина на чутливість висцеральних ноцицепторів та перебіг запального процесу у щурів. Встановлено, що сполука № 14 зменшує болючу реакцію на стимуляцію висцеральних ноцицепторів оцтовою кислотою на 45,2%, і виявляє протизапальну дію, зменшуючи розвиток експериментального набряку лапки у щурів на 46,4%.

Ключові слова: амонійні соли 7,8-дизамещених 3-метилксантину, анальгетична активність, протизапальна активність.

Summary

Taran A.V., Kornienko V.I., Samura V.A., Romanenko M.I., Martyniuk O.O. Influence of ammoniac salts of 7,8-dy 3-methylxantyn derivatives on viscere stimulation and inflammatory reaction in experiment.

Research of influence of ammoniacal salts of 7,8-dy 3-methylxantyn derivatives on the sensitiveness of visceral nociceptors and inflammatory process for rats. It is set that compound 14 diminishes a pain reaction on stimulation of viscere nociceptors by on 45,2 and expressed antiexsudative activity which diminishes development of experimentale edema for rats on 46,4%.

Key word: ammoniac salts of 7,8-dy 3-methylxantyn derivatives, analgetic activity, antiinflammatory activity.

Рецензент: д.мед.н., проф. Л.В.Савченкова

ВЛИВ АНТИГІПЕРТЕНЗИВНОЇ ТЕРАПІЇ З ВИКОРИСТАННЯМ КОМБІНАЦІЇ ЛІЗИНОПРИЛУ, ГІДРОХЛОРТИАЗИДУ ТА БІСОПРОЛОЛУ НА ЦИТОКІНОВИЙ ПРОФІЛЬ У ХВОРИХ З ПОЄДНАНОЮ ПАТОЛОГІЄЮ ВНУТРІШНІХ ОРГАНІВ

К.В.Шижкова

Луганський державний медичний університет

Вступ

За даними епідеміологічних досліджень захворювання серцево-судинної системи є причиною смерті у 40-50% пацієнтів з ревматоїдним артритом (РА) [8]. Встановлено, що хронічний запальний процес при РА призводить до розвитку ендотеліальної дисфункції, що може викликати системні прояви РА (васкуліт), ранній розвиток атеросклерозу і розвиток гіпертонічної хвороби (ГХ) [3]. Маркери запалення (наприклад інтерлейкін (ІЛ)-1, ІЛ-6, фактор некрозу пухлини (ФНП)- α) відображають запальний процес при ревматичних захворюваннях, і в той же час багато з них розглядаються, як предиктори кардіоваскулярних ускладнень [1, 6, 7]. Наприклад ІЛ-1 стимулює проліферацію ендотеліальних клітин та прокоагулянтну активність ендотелію, ІЛ-6 сприяє підвищенню проліферації гладком'язових клітин судинної стінки ФНП- α та ІЛ-1 викликають метаболічне виснаження, мікросудинну гіперкоагуляцію та гемодинамічні порушення [5, 7].

Останнім часом в літературі багато уваги приділяється вивченню ролі неспецифічного запалення в розвитку різноманітної кардіальної патології [4]. Ряд дослідників підтвердили існування неспецифічного запалення при ГХ [6, 7]. В зв'язку з цим, вивчаються й питання впливу антигіпертензивних препаратів на рівень запальних маркерів - цитокінів. В літературі наводяться дані про можливість зниження рівня цитокінів в сироватці крові