

© Григор'єва Л. В., *Самура Б. А., **Самура І. Б., **Романенко М. І.

УДК 615.011:547.857.4

*Григор'єва Л. В., *Самура Б. А., **Самура І. Б., **Романенко М. І.*

ДОСЛІДЖЕННЯ ПРОТИЗАПАЛЬНОЇ ТА АНАЛЬГЕТИЧНОЇ АКТИВНОСТІ

ПОХІДНИХ 7-п-ХЛОРБЕНЗИЛ-8-ЗАМІЩЕНИХ ТЕОФІЛІНУ

Харківський національний університет імені В. Н. Каразіна (м. Харків)

*Національний фармацевтичний університет (м. Харків)

**Запорізький державний медичний університет (м. Запоріжжя)

badstaff.main.mail@gmail.com

Дана робота є фрагментом НДР «Створення нових лікарських препаратів», № держ. реєстрації 0103U000478.

Вступ. В розпорядженні сучасних клінік є обширний арсенал фармакологічних засобів для лікування захворювань, в основі яких лежить біль та запалення. Запалення займає значне місце в патогенезі різних патологічних станів і є динамічним процесом, що розвивається у відповідь на дію екзогенного чинника, обумовленого реакцією кліток і тканин, яка визначається загальною реактивністю організму, регульованою нервово-гормональними механізмами. Для лікування цих хвороб найчастіше застосовують нестероїдні протизапальні засоби (НПЗЗ).

Сучасні уявлення про механізм дії НПЗЗ останніми роками значно розширилися в тому плані, що протизапальна і анальгетична їх дія пояснюється не тільки ступенем інгібіції ЦОГ, але і гальмуванням хемотаксису, активності нейтрофілів, антиоксидантною дією і зменшенням продукції токсичних кисневих радикалів, стимулюванням нейтрофілів і синтезу оксиду азоту [7, 9, 16].

Більшість НПЗЗ є високотоксичними, недостатньо ефективними та мають цілий ряд побічних ефектів. У переважній більшості випадків найхарактернішим і частим побічним ефектом при застосуванні НПЗЗ є виразковий процес в гастродуоденальній зоні. Застосування традиційних НПЗЗ може сприяти загостренню виразкової хвороби і формуванню одного з морфологічних субстратів даного страждання – типової хронічної виразки. В даний час через широке застосування НПЗЗ в клінічній практиці гастропатії представляють серйозну медико-соціальну проблему [6, 8, 11]. Серйозність прогнозу визначається реальною можливістю ускладнення виразкового процесу кровотечею або перфорацією, що відносяться вже до загрозливих для життя станів з вірогідністю летальних результатів [10].

Обмеження протизапальної терапії НПЗЗ обох класів – неселективними і селективними блокаторами циклооксигенази-2 (ЦОГ-2) знижують можливість їх застосування. Тоді як неселективні НПЗЗ таять загрозу розвитку виразкової поразки унаслідок зниження синтезу гастропротективних простагландинів, селективні блокатори ЦОГ-2 несуть

загрозу розвитку тромболітичних ускладнень, зокрема інфаркту міокарду [12-15].

В зв'язку з цим, пошук високоефективних лікарських засобів з низькою токсичністю та широкою фармакодинамікою залишається актуальним питанням сучасної медицини.

Останніми роками показано, що в терапевтичних концентраціях теофілін пригноблює утворення активних форм кисню і продукцію лейкотрієну-В₄ активними полінуклеарними нейтрофілами *in vitro*, а також теофілін інгібує проліферацію Т-лімфоцитів *in vitro* і продукцію лімфоцитами інтерлейкіна-2. Протизапальна дія теофіліну росте при тривалому використанні препарату [1].

Протизапальний ефект метилксантинів реалізується інгібуванням експресії генів, відповідальних за синтез прозапальних цитокинів. Дані комп'ютерного прогнозу показали наявність у 7,8-дізаміщених теофіліну протизапальних і анальгетичних властивостей [1].

У зв'язку з вищезазначеним **метою роботи** стало дослідження впливу 7-п-хлорбензил-8-заміщених теофіліну на перебіг гострого запального набряку, викликаного субплантарним введенням карагеніну у дослідів на щурах.

Об'єкт і методи дослідження. Об'єктом дослідження були 7-п-хлорбензил-8-заміщені теофіліну (спол. 1-9). Структура синтезованих речовин підтверджена за допомогою сучасних фізико-хімічних методів елементного аналізу, УФ-, ІК-, ПМР- і мас-спектрометричних методів, а чистота контролювалася методом тонкошарової хроматографії.

Синтез речовин здійснений на кафедрі біологічної хімії і лабораторної діагностики Запорізького державного медичного університету під керівництвом доктора фармацевтичних наук, професора Н. І. Романенко.

Анальгетичну активність досліджуваних речовин визначали на моделі «оцтових корчів» в дослідів на білих нелінійних щурах масою 180-190 г. Корчі викликали внутрішньоочеревинним введенням 0,75% водного розчину оцтової кислоти в дозі 1 мл на 100 г маси тіла тварини. Підрахунок числа корчів проводили протягом 30 хвилин через 20 хвилин після внутрішньоочеревинного введення оцтової кислоти. Досліджувані похідні теофіліну вводили

відповідно. Менш виражену антиексудативну дію надають речовини, що містять у 8-му положенні молекули *p*-метоксibenзиліденгідразиний (спол. 3), *p*-нітрофенілетиліденгідразиний (спол. 4) та *p*-хлоробензиліденгідразиний (спол. 8) заступники, які пригноблювали розвиток експериментального каррагенінового набряку лапки у щурів в середньому на 28,1%, 25,1% і 21,7% відповідно.

Сполуки 7 і 9 проявили тенденцію до пригнічення розвитку набряку лапки у щурів в межах від 8,9% до 17,9% відповідно. Антиексудативна активність препарату порівняння диклофенаку в дозі 8 мг/кг склала 45,5% ($p < 0,05$).

Таким чином, серед вивчених 7-*p*-хлорбензил-8-заміщених теофіліну найбільш активною виявилася спол. 5, антиексудативну активність якої можна зіставити з препаратом порівняння диклофенаком.

Вивчення анальгетичної активності похідних 7-*p*-хлорбензил-8-заміщених теофіліну проведено на моделі оцтових судом. Аналіз отриманих результатів (табл.) показав, що 7-*p*-хлорбензил-8-заміщених теофіліну (спол. 1-9) у щурів зменшують прояви рефлекторної реакції на хімічний подразник у межах від 5,8% до 45,8%.

Найбільшу анальгетичну активність виявила сполука №5 – 7-*p*-хлорбензил-8-*p*-гідроксіфенілетиліденгідразинотеофіліну, яка в дозі 14,2 мг/кг, викликала зменшення кількості оцтових корчів на 45,8% ($p < 0,05$). Заміна у 8-у положенні молекули 7-*p*-хлорбензил-8-заміщених теофіліну *p*-гідроксіфенілетиліденгідразинотеофіліну (спол. 5) замісника на *o*-гідроксіфенілетиліденгідразинотеофіліну (спол. 6) і (*a*-метил)-*p*-хлорбензиліденгідразинотеофіліну (спол. 2) радикали призводить до зменшення анальгетичної активності.

Менш виражену анальгетичну активність виявили речовини, що містять у 8-му положенні молекули 7-*p*-хлорбензил-8-заміщених теофіліну

o-гідроксібензиліденгідразинотеофіліну (спол. 1), *p*-хлоробензиліденгідразинотеофіліну (спол. 8), *p*-метоксibenзиліденгідразинотеофіліну (спол. 3) та *p*-метилбензиліденгідразинотеофіліну (спол. 9) заступники, які викликали у щурів зменшення кількості оцтових корчів на 32,3%, 23,5%, 20,1% і 19,3% відповідно.

Сполуки 4 і 7 виявили тенденцію до прояву рефлекторної реакції на хімічний подразник. Знеболюючий ефект цих речовин знаходився у межах від 5,8% до 14,4%.

Можна припустити, що протизапальний і анальгетичний ефекти вперше синтезованих похідних 7-*p*-хлорбензил-8-заміщених теофіліну реалізуються за рахунок інгібування експресії генів, відповідальних за синтез прозапальних цитокінів і зменшення викиду медіаторів запалення з огрядних клітин [7].

Таким чином, серед вивчених 7-*p*-хлорбензил-8-заміщених теофіліну найбільш активною виявилася спол. 5, антиексудативну і знеболюючу активність якої можна порівняти з диклофенаком.

Висновки.

1. Сполука №5 – 7-*p*-хлорбензил-8-*p*-гідроксіфенілетиліденгідразинотеофіліну виявила протизапальну і анальгетичну дію, яку можна порівняти з активністю диклофенака.

2. Проведені дослідження дозволили припустити, що протизапальний і анальгетичний ефекти вперше синтезованих похідних 7-*p*-хлорбензил-8-заміщених теофіліну найімовірніше реалізуються за рахунок інгібування експресії генів, відповідальних за синтез прозапальних цитокінів і зменшення викиду медіаторів запалення з огрядних клітин.

Перспективи подальших досліджень. Похідні 7-*p*-хлорбензил-8-заміщених теофіліну є перспективною групою речовин для синтезу та проведенню фармакологічного скринінгу з метою створення на їх основі нестероїдних протизапальних засобів.

Література

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. Біоетична експертиза доклінічних та інших наукових досліджень, що виконуються на тваринах: методичні рекомендації / О. Г. Резніков, А. І. Соловйов, Н. В. Добреля, О. В. Стефанов // *Вісник фармакології та фармації.* – 2006. – №7. – С. 47-61.
3. Доклінічні дослідження лікарських засобів / [под ред. О. В. Стефанова]. – К.: Авіцена, 2001. – С. 433-443.
4. 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.
5. 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.
6. Мохорт М. А. Пошук та експериментальне вивчення фармакологічних речовин, які пропонуються як ненаркотичні анальгетики / М. А. Мохорт, Л. В. Яковлева, О. М. Шаповал // *Доклінічні дослідження лікарських засобів. Методичні рекомендації.* – Київ, 2001. – С. 307-320.
7. Машковский М. Д. Лекарственные средства / М. Д. Машковский. – [15-е изд., перераб., испр. и доп.]. – М.: ООО Изд-во Новая волна, 2009. – 1206 с.
8. Насонов Е. Л. Сегодня в изучении патогенеза ревматических болезней на первый план выходят исследования механизмов хронического воспаления / Е. Л. Насонов // *Фарматека.* – 2005. – №7 – С. 10-14.
9. Науково-практичні рекомендації з утримання лабораторних тварин та роботи з ними / Ю. М. Кожем'якин, О. С. Хромов, М. А. Філоненко, Г. А. Сайфетдінова. – К.: Авіценна, 2002. – 156 с.
10. Побочное действие лекарств / С. М. Дроговоз, А. П. Гудзенко, Я. А. Бутко [та ін.]. – Х.: «СИМ», 2010. – 480 с.
11. Сороцкая В. Н. Желудочно-кишечные осложнения одна из причин смерти больных ревматическими заболеваниями / В. Н. Сороцкая, А. Е. Каратеев и др. // *Научно-практическая ревматология.* – 2005. – №4. – С. 34-37.

- 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.
- 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.
- Graham D. J. Risk of acute myocardial infarction and sudden cardiac death in patients treated with cyclooxygenase 2 selective and non-selective nonsteroidal anti-inflammatory drugs : nested case-control study / D. J. Graham, D. Campen, R. Hui [et al.] // *Lancet.* – 2005. – Vol. 365. – P. 475-481.
- 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.
- Nicola P. J. Increased unrecognized coronary heart disease and sudden deaths in rheumatoid arthritis. A population-based cohort study / H. Maradit-Kremers, C. S. Crowson [et al.] // *Arthr. Rheum.* – 2005. – Vol. 52. – P. 402-411.

УДК 615. 011:547. 857. 4

ДОСЛІДЖЕННЯ ПРОТИЗАПАЛЬНОЇ ТА АНАЛЬГЕТИЧНОЇ АКТИВНОСТІ ПОХІДНИХ 7-П-ХЛОРБЕНЗИЛ-8-ЗАМІЩЕНИХ ТЕОФІЛІНУ

Григор'єва Л. В., Самура Б. А., Самура І. Б., Романенко М. І.

Резюме. Виконано експериментальне дослідження залежності протизапальної та анальгетичної активності від хімічної структури у ряді 7-п-хлорбензил-8-заміщених теофіліну. Найбільший протизапальний і анальгетичний ефекти проявила сполука №5 – 7-п-хлорбензил-8-п-гідроксифенілетиліденгідразинотеофіліну, яка в дозі 14,2 мг/кг пригнічує розвиток каррагенінового набряку лапки у щурів на 46,8% і виявляє знеболюючу дію в межах 45,8%.

Похідні 7-п-хлорбензил-8-заміщених теофіліну є перспективною групою органічних речовин для подальшого проведення цілеспрямованого синтезу і дослідження фармакологічної активності з метою створення на їх основі субстанцій для приготування нових лікарських препаратів.

Ключові слова: запалення, антиексудативна та анальгетична активність, похідні 7-п-хлорбензил-8-заміщених теофіліну.

УДК 615. 011:547. 857. 4

ИССЛЕДОВАНИЕ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНОЙ И АНАЛЬГЕТИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ ПРОИЗВОДНЫХ 7-П-ХЛОРБЕНЗИЛ-8-ЗАМЕЩЕННЫХ ТЕОФИЛЛИНА

Григор'єва Л. В., Самура Б. А., Самура І. Б., Романенко Н. І.

Резюме. Выполнено экспериментальное исследование зависимости противовоспалительной и анальгетической активности от химической структуры в ряду 7-п-хлорбензил-8-замещенных теофиллина. Наибольший противовоспалительный и анальгетический эффекты проявило соединение №5 – 7-п-хлорбензил-8-п-гидроксибензилэтилиденгидразинотеофиллина, которое в дозе 14,2 мг/кг угнетает развитие каррагенинового отека лапки у крыс на 46,8% и обнаруживает обезболивающее действие в пределах 45,8%.

Производные 7-п-хлорбензил-8-замещенных теофиллина являются перспективной группой органических веществ для последующего проведения целенаправленного синтеза и исследования фармакологической активности с целью создания на их основе субстанций для приготовления новых лекарственных препаратов.

Ключевые слова: воспаление, антиэкссудативная и анальгетическая активность, производные 7-п-хлорбензил-8-замещенных теофиллина.

UDC 615. 011:547. 857. 4

Study Anti-Inflammatory and Analgesic Activity of Derivatives of 7-P-Chlorobenzyl-8-Substituted Theophylline

Grigorieva L. V., Samura B. A., Samura I. B., Romanenko N. I.

Abstract. The presented results indicate that the most pronounced effect was antie x udative compound number 5 – 7-*p*-chlorobenzyl-8-*p*-hydroxyphenylethylidenhydrazinotheophylline, is a dose of 14.2 mg/kg 4 hours after administration caused a reduction in the experimental rat paw edema by 46.8%. Moving in the 8th position of the molecule 7-*p*-chlorobenzyl-8-*p*-hydroxyphenylethylidenhydrazinotheophylline (comp. 5) hydroxyphenylethylidenhydrazine *p*-fragment of *o*-hydroxyphenylethylidenhydrazine (comp. 6) reduced the anti-*e*x udative activity.

Because replacement 8th position *p*-chlorobenzylidenhydrazine (comp. 5) on the *o*-radical hydroxybenzylidenhydrazine(comp. 1), (*a*-methyl)-*p*-chlorobenzylidenhydrazine(comp.2)substituents inflammatory activity was 37.9% and 32.8% respectively. Antie x udative less pronounced effect is the substance contained in the 8th position of the molecule *p*-methoxybenzylidenhydrazine (comp. 3), *p*-nitrophenylethylidenhydrazine (comp. 4) and *p*-chlorobenzylidenhydrazine (comp. 8) substituents which inhibits the development of experimental carrageenan paw edema in rats on average 28.1%, 25.1% and 21.7% respectively.

Compounds 7 and 9 showed a tendency to inhibition of paw edema in rats of between 8.9% and 17.9% respectively. Antiexudative active comparator diclofenac in a dose of 8 mg/kg was 45.5% ($p < 0.05$).

Thus, among the studied 7-*p*-chlorobenzyl-8-substituted theophylline appeared most active comp. 5, antiexudative activity of which can be compared with the comparison drug diclofenac.

The study of the analgesic activity of derivatives of 7-*p*-chlorobenzyl-8-substituted theophylline acetic conducted writhing model. Analysis of the results showed that 7-*p*-chlorobenzyl-8-substituted theophylline (comp. 1-9) rats reduce manifestations reflex reaction to a chemical stimulus in the range from 5.8% to 45.8%.

The greatest analgesic activity manifested compound number 5 – 7-*p*-chlorobenzyl-8-*p*-hydroxyphenylethylidenhydrazinotheophylline, that at a dose of 14.2 mg/kg, caused a decrease in the amount of acetic writhing on 45.8% ($p < 0.05$). Substitution in the eighth position of the molecule 7-*p*-chlorobenzyl-8-substituted theophylline *p*-hydroxyphenylethylidenhydrazine (comp. 5) on the *o*-substituent hydroxyphenylethylidenhydrazine (comp. 6) and (*a*-methyl)-*p*-chlorobenzylidenhydrazine (comp. 2) leads radicals to reduce analgesic activity.

Compounds 4 and 7 tendency to be found the reflex response to a chemical stimulus. The analgesic effect of these substances is in the range from 5.8% to 14.4%.

It can be assumed that the anti-inflammatory and analgesic effects of newly synthesized derivatives of 7-*p*-chlorobenzyl-8-substituted theophylline sold by inhibiting expression of genes responsible for the synthesis of pro-inflammatory cytokines and decrease emissions inflammatory mediators from mast cells.

Thus, among the studied 7-*p*-chlorobenzyl-8-substituted theophylline appeared most active comp. 5, antiexudative and analgesic activity which can perform compared with diclofenac.

Derivatives of 7-*p*-chlorobenzyl-8-substituted theophylline is a promising group of organic compounds for the subsequent conduct of purposeful synthesis and study of pharmacological activity in order to create on their basis of substances for the preparation of new drugs.

Keywords: inflammation, analgesic and anti-exudative activity, derivatives of 7-*p*-chlorobenzyl-8-substituted theophylline.

Рецензент – проф. Кіреєв І. В.
Стаття надійшла 27. 02. 2015 р.