

8. Barbosa T.M. Antibiotic use and resistance: what lies beneath! / T.M.Barbosa, S.B.Levy // APUA Newsletter. – 2001. – V. 19, № 1. – P. 1-3.
9. File T.M. Efficacy and safety of gemifloxacin in the treatment of community-acquired pneumonia: a randomized, double-blind comparison with trovafloxacin / T.M.File, B.Schlemmer, J.Garau // J. Antimicrob. Chemother. – 2001. – V. 48. – P. 67-74.
10. Prospective evaluation of the effect of an aminoglycoside dosing regimen on rates of observed nephrotoxicity and ototoxicity / M.J.Rybak, B.J.Abate, S.L.Kang [et al.] // Antimicrob. Agents Chemother. – 1999. – Vol. 43. – P. 1549-1555.
11. European Convention for the protection of vertebrate animals used for experimental and other scientific purposes. – Strasburg [18 March, 1986]: Council of Europe, 1986. – 51 p.

## ХИМИОТЕРАПЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА НОВЫХ ЧЕТВЕРТИЧНЫХ ФОСФОНИЕВЫХ СОЕДИНЕНИЙ

*А.В.Гуменная, С.Е.Дейнека*

**Резюме.** На модели локальной стафилококковой инфекции проведено исследование химиотерапевтической активности ряда новых веществ с группы четвертичных фосфониевых соединений с гетероциклическими фрагментами. Подтверждена лечебная эффективность этих веществ, что позволило рекомендовать их для дальнейших, в т.ч. клинических исследований.

**Ключевые слова:** четвертичные фосфониевые соединения, химиотерапевтическая эффективность, локальная стафилококковая инфекция.

## CHEMOTHERAPEUTIC PROPERTIES OF NEW QUATERNARY PHOSPHONIUM COMPOUNDS

*A.V.Gumenna, S.Ye.Deineka*

**Abstract.** The chemotherapeutic activity of a series of new compounds from a group of phosphonium compounds with heterocyclic fragments has been studied on a model of local staphylococcal infection. The therapeutic efficacy of the compounds has been demonstrated, enabling to recommend them for the further studies, including clinical ones.

**Key words:** quaternary phosphonium compounds, chemotherapeutical efficacy, local staphylococcal infection.

Bukovinian State Medical University (Chernivtsi)

Рецензент – проф. Л.І.Власик

Buk. Med. Herald. – 2009. – Vol. 13, № 1. – P.93-96

Надійшла до редакції 21.10.2008 року

УДК 615.276:547.857.4

*I.V.Kircesv*

## ДОСЛІДЖЕННЯ ЗАЛЕЖНОСТІ ПРОТИЗАПАЛЬНОЇ АКТИВНОСТІ ВІД ХІМІЧНОЇ СТРУКТУРИ В РЯДУ 7-АЛКІЛ-8-АЛКІЛАМІНО-3-МЕТИЛКСАНТИНІВ

Кафедра фармакотерапії (зав. – проф. Б.А.Самура)  
Національного фармацевтичного університету, м. Харків

**Резюме.** Проведені дослідження впливу 29 сполук у ряду похідних 7-алкіл-8-алкіламіно-3-метилксантинів на перебіг експериментального запального процесу. Виявлена сполука 17 (7-β-феноксіетил-8-метилфурил-аміно-3-метилксантин), яка має виражену протизапальну дію та зменшує розвиток експериментального набряку лапки в щурів на 52,3 %. Сполука 17 відібрана для подальшого дослідження її специфічної активності та

безпечності. Таким чином, 7-алкіл-8-алкіламіно-3-метилксантини є перспективною групою органічних речовин для подальшого цілеспрямованого синтезу і дослідження протизапальної активності з метою створення на їх основі нових фармакологічних речовин, які мають протизапальні властивості.

**Ключові слова:** 7-алкіл-8-алкіламіно-3-метилксантини, протизапальна активність.

**Вступ.** Одним із найбільших досягнень медицини кінця ХХ століття стала розшифровка механізмів дії нестероїдних протизапальних препаратів (НПЗП). Фундаментальний механізм дії НПЗП пов'язаний з інгібіцією синтезу циклооксигенази (ЦОГ) – ключового ферменту метаболізму арахідонової кислоти, попередника простаглан-

динів (ПГ). Накопичення ПГ корелює з розвитком інтенсивності гіпералгезії. Проте ПГ не є медіаторами болю, вони лише підвищують поріг больової чутливості ноцицепторів до різних стимулів [3]. Простагландини активують підтип С-ноцицепторів (слабкомієлінізовані 3-волокна) – «сплячі» ноцицептори, які активуються тільки

під час запалення. Деякі НПЗП пригнічують синтез ПГ дуже сильно, інші – слабо. При цьому прямого зв'язку між ступенем пригнічення синтезу ПГ, з одного боку, і анальгетичною активністю, з іншого, не виявлено [4].

Запалення є патогенетичним компонентом багатьох захворювань різної етіології, а його фармакологічна корекція – актуальною проблемою практичної медицини. Ураження суглобів і біль у спині – це стани, які призводять до інвалідизації хворих [10].

За механізмом дії НПЗП можна поділити на неселективно пригнічуючі активність ЦОГ-1, ЦОГ-2 і пригнічуючі переважно активність ЦОГ-2. До неселективних НПЗП відносяться похідні різних слабких кислот: пропіонової (ібупрофен, кетопрофен, флорбіпрофен, тіапрофен, напроксен), фенілоцтової (диклофенак), індол/інден-оцтової (індометацин, метиндол, суліндак), оксикамової (піроксикам) [2].

Застосування всіх неселективних НПЗП призводить до пошкодження інтерстицію нирок та розвитку інтерстиційного нефриту. Відомо, що при ревматоїдному артриті, хворобі, яка потребує багаторічного безперервного використання НПЗП, за даними патолого-анатомічних досліджень, частота досягає інтерстиційного нефриту 100 %. Фермент ЦОГ-2 в інтерстиції нирок відсутній, тому призначення селективних ЦОГ-2 інгібіторів не впливає на рівень клубочкової фільтрації [8].

При застосуванні НПЗП частим побічним ефектом є блювання, біль у животі, диспепсія, виразка слизової оболонки і розвиток ерозивно-виразкового процесу в шлунково-кишковому тракті з формуванням типової хронічної виразки, а також можливість ускладнення виразкового процесу кровотечею або перфорацією. У зв'язку із широким застосуванням НПЗП у медичній практиці гастропатії складають серйозну медико-соціальну проблему з імовірністю летальних наслідків, яка досягає до 28,5 % [9].

Частота прояву побічної дії при застосуванні диклофенаку натрію досягає 20 %, що підтверджено численними дослідженнями. У той час як неселективні НПЗП таять загрозу розвитку виразкового ураження внаслідок зниження синтезу гастропротекторних простагландинів, селективні блокатори ЦОГ-2 несуть загрозу розвитку тромботичних ускладнень, у тому числі інфаркту міокарда [6, 11].

Протизапальний ефект метилксантинів реалізується модулюванням синтезу низки цитокінів на тлі їх уведення – інгібуванням експресії генів, відповідальних за синтез прозапальних цитокінів ФНО- $\alpha$ , ІЛ-1 $\beta$ , ІЛ-6, ІЛ-8, а також посиленням експресії генів, відповідальних за синтез протизапальних цитокінів ІЛ-10 [7]. Амінофілін також розглядають як хорошу альтернативу або додатковий до наркотику анальгетик, який можна використовувати в керуванні нирковою колікою [10, 12].

Результати комп'ютерного прогнозу показали високу ймовірність наявності в 7,8-дизаміщен

них 3-метилксантинів протизапальних властивостей, що послугувало підставою для вивчення їх протиекседативної дії.

**Мета дослідження.** Вивчити протизапальну активність вперше синтезованих 7,8-дизаміщених-3-метилксантинів.

**Матеріал і методи.** Протизапальний ефект 7,8-дизаміщених 3-метилксантинів (сполуки 1-29) вивчали на моделі гострого запального набряку, викликаного субплантарним уведенням флогену – формаліну. Досліди проводили на білих щурах лінії Вістар обох статей масою 145-180 г. Досліджувані речовини вводили в дозі 0,05 ЛД<sub>50</sub> внутрішньошлунково за 30 хв до уведення флогенного агента. Контрольним групам вводили воду. Через 30 хв під апоневроз задньої лапки щура вводили 0,1 мл 2 % розчину формаліну. За допомогою онкометра вимірювали об'єм лапки до початку досліду та в момент максимального розвитку набряку – через 4 години. Протизапальну активність визначали за ступенем зменшення експериментального набряку в дослідних тварин порівняно з контрольною групою і виражали у відсотках. Як препарати порівняння використовували диклофенак натрію (ЕД<sub>50</sub>=8 мг/кг) і анальгін (ЕД<sub>50</sub>=50 мг/кг). Ступінь пригнічення набряку розраховували за формулою:

$$\% \text{ пригнічення} = \frac{V_k - V_o}{V_k} \cdot 100,$$

де  $V_k$  і  $V_o$  – відповідно об'єм лапки в контролі та досліді [1].

Експерименти проведені з дотриманням Європейської конвенції по захисту хребетних тварин, яких використовують в експериментах та інших наукових цілях (Страсбург, 1986).

**Результати дослідження та їх обговорення.** Аналіз результатів впливу 7-алкіл-8-алкіламіно-3-метилксантинів (сполуки 1-29) наведені в таблиці. Дослідження показали, що більшість речовин проявило протизапальну активність. Так, 7-алкіл-8-аміноксантини (сполуки 1-4) зменшують об'єм формалінового набряку лапки в щурів на 16,3-30,6 % ( $p < 0,05$ ). Найбільший протиекседативний ефект проявила сполука 3 (7-гексил-8-аміно-3-метилксантин), яка викликала пригнічення розвитку експериментального набряку лапки в щурів на 30,6 %. Заміна в 7-му положенні молекули 8-аміно-3-метилксантину гексильного радикала (сполука 3) на бензильний (сполука 4), пентильний (сполука 2), етильний (сполука 1) призводила до зменшення формалінового набряку лапки в щурів на 26,2, 20,4 і 16,3 %, відповідно.

Серед похідних 7- $\beta$ -гідрокси- $\gamma$ -феноксипропіл-8-алкіламіно-3-метилксантинів (сполуки 10, 14, 15) більш виражену протиекседативну активність (40,7 %) проявила сполука 10, яка має у 8-му положенні бензиламіновий замітник. Заміна у 8-му положенні бензиламінового радикала (сполука 10) на 2-(*m,n*-диметилфеніл)етильний (сполука 14), 5-метилфурильний (сполука 13),  $\beta$ -оксietiльний (сполука 11) та циклогексильний

Таблиця

## Протизапальна активність 7-алкіл-8-алкіламінозаміщених 3-метилксантину

Сполука №	Доза, мг/кг	Об'єм лапки, мл	Протизапальна активність, %	Сполука №	Доза, мг/кг	Об'єм лапки, мл	Протизапальна активність, %
1	31,2	0,41±0,04	20,4	17	34,5	0,22±0,02*	52,3
2	22,4	0,39±0,02*	30,6	Контроль	–	0,46±0,03	–
3	19,0	0,34±0,03*	–	18	28,8	0,44±0,11	8,3
Контроль	–	0,49±0,03	26,2	19	31,7	0,42±0,09	12,5
4	21,9	0,31±0,02*	33,3	20	13,5	0,45±0,04	6,3
5	49,8	0,28±0,02*	30,9	21	10,6	0,50±0,08	–
6	56,0	0,29±0,02*	16,7	22	4,8	0,53±0,13	–
7	66,3	0,35±0,02	11,9	23	3,9	0,55±0,07	–
8	71,9	0,37±0,03	38,1	24	8,8	0,52±0,06	–
9	59,5	0,26±0,02*	42,9	Контроль	–	0,48±0,05	–
10	43,8	0,24±0,02*	–	25	7,6	0,67±0,11	–
Контроль	–	0,42±0,03	–	26	6,1	0,69±0,09	–
11	47,4	0,48±0,04	–	27	5,2	0,68±0,07	–
12	38,0	0,51±0,07	–	28	4,1	0,71±0,08	–
13	54,3	0,31±0,03*	34,8	29	4,7	0,73±0,07	–
14	45,8	0,28±0,02*	39,1	Контроль	–	0,65±0,06	–
15	41,5	0,32±0,02*	30,4	Диклофенак	8,0	0,29±0,02*	47,3
16	37,0	0,26±0,02*	43,5	Мелоксикам	2,0	0,28±0,02*	49,1

Примітка. \* – Достовірність різниці з контролем  $p < 0,05$

(сполука 12) заміники призводить до зменшення протизапальної активності.

Найбільш виражену протиексадативну активність 46,8, 45,2 і 52,4% викликали сполуки, які відповідно мають у 7-му положенні β-гідрокси-2-(*n*-нітрофеніл)етильний (сполука 15), бензильний (сполука 16), β-феноксіетильний (сполука 17), а у 8-му положенні 5-метилфуриламиновий радикали. Заміна у 8-му положенні молекули 7-алкіл-8-алкіламіно-3-метилксантину 5-метилфуриламинового заміника (сполука 17) на β-оксіетильний (сполука 19), бензильний (сполука 18) зменшує протиексадативну активність.

Уведення у 8-е положення молекули 7-алкіл-8-алкіламіно-3-метилксантину γ-оксипропільного радикала призводить до втрати протизапальних властивостей у сполуках 24-29.

#### Висновок

Встановлено, що найбільш активною сполукою, яка пригнічує запальний набряк лапки в щурів на 52,3 %, є сполука 17 – 7-β-феноксіетил-8-метилфуриламино-3-метилксантин. Її дія зіставлена з ефектом диклофенаку та мелоксикаму.

**Перспективи подальших досліджень.** Відібрана сполука 17 є перспективною для дослідження її специфічної активності та безпечності з метою представлення матеріалів до Фармакологі-

чного Комітету як нової фармакологічно активної речовини.

#### Література

1. Доклінічні дослідження лікарських засобів / За ред. О.В. Стефанова. – К.: Авіцена, 2001. – 528 с.
2. Машковский М.Д. Лекарственные средства / М.Д. Машковский. – [15-е изд., перераб., испр. и доп.]. – М.: ООО «Изд-во Новая волна», 2005. – 1200 с.
3. Насонов Е.Л. Нестероидные противовоспалительные препараты в ревматологии / Е.Л. Насонов // Леч. врач. – 2006. – № 2. – С. 50-53.
4. Шухов В.С. О нестероидных противовоспалительных средствах / В.С. Шухов // Леч. врач. – 2004. – № 2. – С. 48-51.
5. A molecular mechanism of action of theophylline: Induction of histone deacetylase activity to decrease inflammatory gene expression / K. Ito, S. Lim, G. Caramori [et al.] // Proc. Natl. Acad. Sci. – 2002. – № 13. – P. 8921-8926.
6. Gastroprotective therapy and risk of gastrointestinal ulcers: risk reduction by COX 2 therapy / F. Wolfe, J. Anderson, T.A. Burke [et al.] // J. Rheumatol. – 2002. – Vol. 29. – P. 467-473.
7. Gonzalez G.R. Symptomatic uses of caffeine in patients with cancer/ G.R. Gonzalez, P.L. Manfre-

- di // J. Palliative Care. – 2003. – Vol. 19, № 1. – С. 63-65.
8. Katzung B.G. Basic and Clinical Pharmacology / Katzung B.G. – [9-e edit.]. – San-Francisco: The McGraw-Hill Companies, 2004. – 1202 p.
9. Lapane K.I. The effect of nonsteroidal anti-inflammatory drugs on the use of gastroprotective medication in people with arthritis / K.I.Lapane, J.J.Pettiti // Am. J. Manag. Care. – 2001. – Vol. 7. – P. 402-408.
10. Luo W.-J. Huang Effects of aminophylline on cytokines and pulmonary function in patients, undergoing valve replacement / W.-J.Luo, X.Ling, Ri-Mao // Eur. J. Cardiothorac. Surg. – 2004. – Vol. 25. – P. 766-771.
11. Pharmacology / [Rang H.P., Dale M.M., Ritter J.M., Moore P.K.]. – [5-e edit.]. – London: International edition, 2003. – 874 p.
12. The effect of aminophylline on renal colic: a randomized double blind controlled trial / H.Djaladat, P.Tajik, S.A.Fard [et al.] // South. Med. J. – 2007. – Vol. 100, № 11. – P. 1081-1084.

**ИССЛЕДОВАНИЕ ЗАВИСИМОСТИ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНОЙ  
АКТИВНОСТИ ОТ ХИМИЧЕСКОЙ СТРУКТУРЫ В РЯДУ  
7-АЛКИЛ-8-АЛКИЛАМИНО-3-МЕТИЛКСАНТИНОВ**

*И.В.Куреев*

**Резюме.** Проведены исследования влияния 29 соединений в ряду производных 7-алкил-8-алкиламино-3-метилксантинов на течение экспериментального воспалительного процесса. Выявлено соединение 17 (7-β-феноксипропил-8-метилфуриламино-3-метилксантин), которое имеет выраженное противовоспалительное действие и уменьшает развитие экспериментального отека лапки у крыс на 52,3%. Соединение 17 отобрано для дальнейшего исследования его специфической активности и безопасности. Таким образом, 7-алкил-8-алкиламино-3-метилксантины являются перспективной группой органических веществ для дальнейшего целенаправленного синтеза и исследования противовоспалительной активности с целью создания на их основе новых фармакологических веществ, которые оказывают противовоспалительное действие.

**Ключевые слова:** 7-алкил-8-алкиламино-3-метилксантины, противовоспалительная активность.

**RESEARCH OF ANTIINFLAMMATORY DEPENDENCE ON THE CHEMICAL  
STRUCTURE IN THE 7-ALKYL-8-ALKYLAMINE-3-METHYLXANTHINES SERIES**

*I.V.Kireiev*

**Abstract.** Studies of the impact of 29 compounds in a series of derivative 7-alkyl-8-alkylamine-3-methylxanthines on the course of an experimental inflammatory process have been carried out. The author has revealed a compound-17 (7-β-phenoxy-ethyl-8-methylfurilamino-3-methylxanthine) which has a pronounced anti-inflammatory action and reduces the development of an experimental swelling of the rat paw by 52,3 %. Compound 17 has been chosen for further research of its specific activity and safety. Thus, 7-alkyl-8-alkylamine-3-methylxanthines is a promising group of organic substances for further purposeful synthesis and a study of the antiinflammatory activity for the purpose of creating on its basis of new pharmacologic substances that possess anti-inflammatory properties.

**Key words:** 7-alkyl-8-alkylamine-3-methylxanthines, antiinflammatory activity.

National Pharmaceutical University (Kharkiv)

Рецензент – проф. І.І.Заморський

Buk. Med. Herald. – 2009. – Vol. 13, № 1. – P.96-99

Надійшла до редакції 25.12.2008 року