

МЕДИЧНІ НАУКИ

DOI: <https://doi.org/10.32839/2304-5809/2019-3-67-7>

УДК 615.011:547.857.4

Дученко Е.А.

Харьковская государственная зооветеринарная академия

ИССЛЕДОВАНИЕ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНОЙ АКТИВНОСТИ ПРОИЗВОДНЫХ ГИДРАЗИДА 3-МЕТИЛ-7-ЭТИЛКСАНТИНИЛ-8-ТИОУКСУСНОЙ КИСЛОТЫ

Аннотация. В статье приведены скрининговые исследования изучения зависимости противовоспалительной активности от химической структуры в ряду новых синтезированных производных гидразида 3-метил-7-этилксантинил-8-тиоуксусной кислоты. Выявлено соединение 5 – бензилгидразид 3-метил-7-этилксантинил-8-тиоуксусной кислоты, обладающее выраженной противовоспалительной активностью, которая сопоставима с действием диклофенака натрия. Производные гидразида 3-метил-7-этилксантинил-8-тиоуксусной кислоты являются перспективной группой соединений для дальнейшего синтеза и поиска новых фармакологических веществ нестероидной структуры с противовоспалительными свойствами.

Ключевые слова: производные гидразида 3-метил-7-этилксантинил-8-тиоуксусной кислоты, противовоспалительная активность.

Dudchenko Kateryna

Kharkiv State Zooveterinary Academy

INVESTIGATION OF ANTI-INFLAMMATORY ACTIVITY OF DERIVATIVES OF 3-METHYL-7-ETHYLXANTHINYL-8-THIOACETIC ACID HYDRAZIDE

Summary. The article presents screening for the study of the dependence of anti-inflammatory activity on the chemical structure in a series of new synthesized derivatives of 3-methyl-7-ethylxanthinyl-8-thioacetic acid hydrazide. Compound 5-benzohydrazide of 3-methyl-7-ethylxanthinyl-8-thioacetic acid is identified, which has a pronounced anti-inflammatory activity compared to that of diclofenac sodium. The derivatives of 3-methyl-7-ethylxanthinyl-8-thioacetic acid hydrazide are a promising group of compounds for further synthesis and the search for new pharmaceutical substances of a non-steroidal structure with anti-inflammatory properties.

Keywords: derivatives of 3-methyl-7-ethylxanthinyl-8-thioacetic acid hydrazide, anti-inflammatory activity.

Постановка проблемы. Воспаление является наиболее частым симптомом различных заболеваний и представляет важную клиническую проблему практической медицины. В связи с особенностями механизмов развития воспалительного процесса для лечения таких заболеваний применяются препараты разных фармакологических групп, среди которых особое место занимают препараты симптоматической терапии – нестероидные противовоспалительные средства (НПВС). Ревматоидный артрит (РА) является наиболее распространенной формой воспалительного заболевания суставов и поражает около 1% населения. Ежегодная заболеваемость составляет около 0,02%, почти 90% пациентов с агрессивной формой болезни становятся неработоспособными и составляют 15-20% от общего числа инвалидов [4; 6].

Анализ последних исследований. Важность проблемы обусловлена не только распространенностью заболеваний, которые сопровождаются этим синдромом, но и частотой побочных реакций, которые возникают при применении противовоспалительных средств [7; 12]. По данным Государственного фармакологического центра МОЗ Украины НПВС занимают пятое место в рейтинге фармакологических групп лекарственных средств, применяемых в клинической практике, и частотой зарегистрированных побочных реакций. При лечении ревматических

заболеваний (остеоартрит и ревматоидный артрит) НПВС являлись основными препаратами для проведения фармакотерапии. Однако несмотря на высокую частоту и тяжесть осложнений НПВС продолжают оставаться распространенными лекарственными средствами, применяемыми в практическом здравоохранении [9; 13; 14].

Неразрешенные задания. Поиск новых высокоэффективных препаратов с низкой токсичностью с целью создания новых противовоспалительных лекарственных средств остается актуальным вопросом современной фармакологии. В последнее время установлено, что противовоспалительное действие оказывают производные 3-метилксантинов [1; 2; 8; 11]. В связи с этим при поиске новых противовоспалительных веществ наше внимание привлекли производные гидразида 3-метил-7-этилксантинил-8-тиоуксусной кислоты [10; 15].

Цель работы. Целью данного исследования явилось изучение зависимости противовоспалительной активности от химической структуры в ряду новых синтезированных производных гидразида 3-метил-7-этилксантинил-8-тиоуксусной кислоты.

Изложение основного материала. Объектом исследования были 13 соединений в ряду производных гидразида 3-метил-7-этилксантинил-8-тиоуксусной кислоты, синтез которых осуществлен на кафедре биологической химии Запорожского государственного медицинского университета под

руководством доктора фармацевтических наук, профессора Романенко Н.И.

Структура синтезированных соединений подтверждена с помощью современных физико-химических методов элементного анализа, УФ-, ИК-, ПМР- и масс-спектрометрии, встречаемым синтезом, а чистота синтезированных веществ контролировалась методом тонкослойной хроматографии. Данные вещества являются белыми кристаллическими порошками, без запаха, с горьким вкусом, не растворимые в воде, легко растворимые в диметилформамиде, диметилсульфоксиде, практически не растворимые в эфире, этаноле, хлороформе [16].

В опытах на нелинейных крысах массой 175-185 г на модели экспериментального воспалительного отека, вызванного субплантарным введением 1% раствора каррагинина, изучена противовоспалительная активность исследуемых производных гидразида 3-метил-7-этилксантинил-8-тиоуксусной кислоты. В виде тонкодисперсной водной суспензии, стабилизированной твином-80, изучаемые вещества объемом 0,5 мл вводили внутрибрюшинно в дозах 0,05 ЛД₅₀, контрольной группе животных аналогичным путем в том же объеме вводили изотонический раствор и твин-80 [5].

Через 30 минут под апоневроз задней лапки крысы вводили по 0,1 мл 1% водной суспензии каррагинина. С помощью онкометра измеряли объем лапки у крыс до начала опыта и ежечасно на протяжении 4 часов. Противовоспалительную активность определяли по степени уменьшения экспериментального отека у опытных крыс по сравнению с контрольными группами и выражали в процентах к контролю. В качестве препарата сравнения был использован диклофенак натрия в дозе 8 мг/кг. Степень угнетения отека вычисляли по формуле:

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

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

Экспериментальные исследования проведены в соответствии с положениями об использовании животных в биомедицинских исследованиях (Страсбург, 1986 г.) и «Общими этическими принципами экспериментов на животных» (Киев, 2001), согласованы с требованиями «Европейской конвенции защиты позвоночных животных, которых используют для экспериментальных и научных целей». 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 и 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 7.0». (Statsoft Inc. №AXXR712D833214 Fan5), для всех видов анализа статистически значимыми считали отличия при уровне значимости не < 0,05 [3].

Результаты изучения противовоспалительной активности производных гидразида 3-метил-7-этилксантинил-8-тиоуксусной кислоты (таблица 1)

свидетельствуют, что наиболее выраженный противовоспалительный эффект проявило соединение № 5 – бензилгидразид тиоуксусной кислоты, которое в дозе 19,6 мг/кг через 4 часа после введения вызвало уменьшение экспериментального каррагининового отека лапки крыс на 44,7%. Замена в 8-ом положении молекулы 3-метил-7-этилксантинил-8-тиоуксусной кислоты диэтиламинового радикала (соед. 5) на 4-гидрокси-3-метоксибензиденгидразид тиоуксусной кислоты (соед. 10) приводит к снижению антиэкссудативной активности на 7%. Введение в 8-е положение молекулы 3-метил-7-этилксантинил-8-тиоуксусной кислоты тиацетил-N-метилгидразинокарботиамида (соед. 4) 2,3-диметоксибензил-иденгидразид тиоуксусной кислоты (соед. 13), 4-нитробензилгидразид тиоуксусной кислоты (соед. 7), 5-бromo-2-метоксибензиденгидразидного (соед. 12), 4-метоксибензилгидразид тиоуксусной кислоты (соед. 6), тиацетил-N-этилгидразинокарботиамида (соед. 3) радикалов приводит к статистически достоверному уменьшению противовоспалительной активности с 36,4 до 22,8%.

Менее выраженное противовоспалительное действие оказывают вещества, содержащие в 8-ом положении молекулы 3-метил-7-этилксантинил-8-тиоуксусной кислоты 3-нитробензилгидразид тиоуксусной кислоты заместитель (соед. 8), которое угнетало развитие каррагининового отека лапки крыс на 13,1%.

Соединения 1 – гидразид тиоуксусной кислоты, соединение 2 – тиацетил-N-фенилгидразинокарботиамида и соединение 9 – 2-нитробензилгидразид тиоуксусной кислоты проявили тенденцию к угнетению развития каррагининового отека лапки крыс в пределах от 2,6 до 8,8%.

Противовоспалительная активность препарата сравнения диклофенака натрия в дозе 8 мг/кг составила 47,4%, ее можно сопоставить с противовоспалительным эффектом соединения 5.

На основании литературных данных можно предположить, что противовоспалительный эффект впервые синтезированных производных гидразида 3-метил-7-этилксантинил-8-тиоуксусной кислоты реализуется за счет снижения выброса медиаторов воспаления из тучных клеток и ингибирования экспрессии генов, ответственных за синтез провоспалительных цитокинов [8].

Таким образом, среди изученных производных гидразида 3-метил-7-этилксантинил-8-тиоуксусной кислоты выявлено соединение 5, противовоспалительная активность которого сопоставима с эталонным препаратом сравнения диклофенаком натрием.

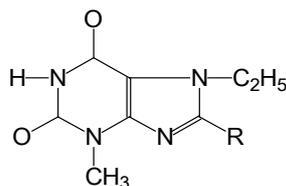
Выводы.

1. Соединение 5 – бензилгидразид 3-метил-7-этилксантинил-8-тиоуксусной кислоты обладает выраженной противовоспалительной активностью, которая сопоставима с действием диклофенака натрия.

2. Производные гидразида 3-метил-7-этилксантинил-8-тиоуксусной кислоты являются перспективной группой органических веществ для дальнейшего целенаправленного синтеза и проведения фармакологического скрининга с целью создания эффективных и менее токсичных нестероидных противовоспалительных средств.

Таблица 1

**Противовоспалительная активность производных
гидразида 3-метил-7-этилксантинил-8-тиоуксусной кислоты (n=7)**



Соединение №	R	Доза мг/кг	Противовоспалительная активность	
			объем лапки через 4 часа, мл	% угнетения отека лапки у крыс
1	Гидразид тиоуксусной кислоты	15,2	2,08±0,13	8,8
2	Тиоацетил-N-фенил-гидразинокарботоамид	20,4	2,22±0,14	2,6
3	Тиоацетил-N-этилгидразин-окарботиоамид	14,5	1,76±0,12*	22,8
4	Тиоацетил-N-метидгидразин-окарботиоамид	17,3	1,45±0,09*	36,4
5	Бензилгидразид тиоуксусной кислоты	19,6	1,26±0,08*	44,7
6	4-метоксibenзилгидразид тиоуксусной кислоты	23,9	1,72±0,11*	24,6
7	4-нитробензилгидразид тиоуксусной кислоты	21,7	1,54±0,16*	32,5
8	3-нитробензилгидразид тиоуксусной кислоты	12,1	2,12±0,17	7,0
9	2-нитробензилгидразид тиоуксусной кислоты	15,6	2,09±0,19*	8,4
10	4-гидрокси-3-метокси-бензилиденгидразид тиоуксусной кислоты	27,5	1,42±0,09*	37,7
11	4-гидрокси-3-этоксibenзилиденгидразид тиоуксусной кислоты	26,4	1,79±0,21*	21,5
12	5-бромо-2- метоксibenзилиденгидразид тиоуксусной кислоты	16,9	1,64±0,12*	28,1
13	2,3-диметоксibenзили-денгидразид тиоуксусной кислоты	20,8	1,52±0,14*	33,4
	Диклофенак натрію	8,0	1,18±0,11*	48,1
	Інтактний контроль	–	2,27±0,14	100

Примечание : * – при $p < 0,05$ по сравнению с контролем.

Список литературы:

1. Григорьева Л.В., Самура Б.А., Самура И.Б., Романенко Н.И. Исследование антиэкссудативной активности производных 7-β-гидрокси-γ-(п-хлорофенокси)-пропил-8-замещенных теофиллина. *Ліки – людині. Сучасні проблеми фармакотерапії і призначення лікарських засобів* : матеріали XXXII Всеукр. наук.-практ. конф. з міжнар. участю (21 травня 2015 року). Харків : НФаУ, 2015. С. 221–225.
2. 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. *Вісник проблем біології і медицини*. 2015. Вип. 2, Т. 3(120). С. 113–117.
3. Лапач С.Н., Чубенко А.В., Бабич П.Н. Статистика в науке и бизнесе. Комплекс прикладных программ на CD для Microsoft Excel. Киев : МОРИОН, 2002. 639 с.
4. Машковский М.Д. Лекарственные средства. 15-е изд., перераб., испр. и доп. Москва : ООО Изд-во Новая волна, 2008. 1206 с.
5. Мохорт М.А., Яковлева Л.В., Шаповал О.М. Пошук та експериментальне вивчення фармакологічних речовин, які пропонуються як ненаркотичні анальгетики. Доклінічні дослідження лікарських засобів. Методичні рекомендації. Київ, 2001. С. 307–320.
6. Насонов Е.Л. Применение нестероидных противовоспалительных препаратов. *Российский медицинский журнал*. 2002. Т. 10, № 4. С. 206–212.
7. Сороцкая В.Н., Каратеев А.Е. Желудочно-кишечные осложнения как одна из причин смерти больных ревматическими заболеваниями. *Научно-практическая ревматология*. 2005. № 4. С. 34–37.
8. Самура Б.А., Григорьева Л.В., Самура И.Б. Исследование зависимости острой токсичности, анальгетической и антиэкссудативной активности от химической структуры аммониевых солей 3-метил-7-ацетилметилксантинил-8-п'-гидроксиэтил-пиперазиния. *Проблеми екологічної та медичної генетики і клінічної імунології* : Збірник наук. праць. Київ; Луганськ, 2014. Випуск 3(123). С. 89–97.
9. Kato M., Nishida S., Kitasato H. Cyclooxygenase-1 and cyclooxygenase-2 selectivity of nonsteroidal antiinflammatory drugs: investigation using human peripheral monocytes. *J. Pharm. Pharmacol.*, 2001. № 53(12). P. 1679–1685.

10. Kornienko V.I., Samura B.A., Romanenko N.I. The dependence of antihypoxic activity on chemical structure in series of N-(3-methyl-7-acetylmethylxanthinil)-8-hihtrazine ammonium salts. *Med. J. Curierul medical*. 2013. Vol. 56, № 2. P. 78–81.
11. Kornienko V., Tarasyavichyus E., Samura B., Romanenko N. Conformity research of antiexudative activity of the chemical structure among 7-benzoyl-8-substituted theophyllines. *Medicinos*. 2013. V. 19. № 2. P. 137–140.
12. Masferrer J.L., Zweifel B.S., Seibert K. [et al.] Selective regulation of cellular cyclooxygenase by dexamethasone and endotoxin in mice. *J. Clin. Invest*. 2007. Vol. 86. P. 1375–1379.
13. Goldstein J.L., Silverstein F.E., Agrawal N.M. Reduced risk of upper gastrointestinal ulcer complications with celecoxib, a novel COX-2 inhibitor. *Am J. Gastroenterol*. 2000. Vol. 95. P. 1681–1690.
14. Hinz B., Dormann H., Brune K. More pronounced inhibition of cyclooxygenase 2, increase in blood pressure, and reduction of heart rate by treatment with diclofenac compared with celecoxib and rofecoxib. *Arthritis Rheum*, 2006. № 54(1). P. 282–291.
15. 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; Vol. 40. P. 1347–1365.
16. Romanenko N.I., Kornienko V.I., Pakhomova O.A., Rak T.N., Nazarenko M.V., Samura B.A. Synthesis, physical-chemical and biological properties of 8-aminosubstituted 7- β -hydroxy (oxo)alkyl (aryl)-xanthenes. Xth International Symposium on the Chemistry of Natural Compounds Nov. 2013. Tashkent-Bukhara, Republic of Uzbekistan.

References:

1. Grigoreva L.V., Samura B.A., Samura I.B., Romanenko N.I. Issledovanie antiiekssudativnoy aktivnosti proizvodnykh 7- β -gidroksi- γ -(p-hlorofenoksi)-propil-8-zameschennykh teofilina. *Liki – lyudini. Suchasni problemi farmakoterapii i priznachennya likarskih zasobiv* : materialy XXXII Vseukr. nauk.-prakt. konf. z mijnar. uchastyu (21 travnya 2015 roku). Harkiv : NFaU, 2015. S. 221–225.
2. Hryhorieva L.V., Samura B.A., Samura I.B., Romanenko M.I. Doslidzhennia protyzapalnoi ta analhetychnoi aktyvnosti pokhidnykh 7-n-khlorbenzyl-8-zamishchenykh teofilinu. *Visnyk problem biolohii i medytsyny*. 2015. Vyp. 2, T. 3(120). S. 113–117.
3. Lapach S.N., Chubenko A.V., Babich P.N. Statistika v nauke i biznese. Kompleks prikladnykh programm na SD dlya Microsoft Excel. Kiev : MORION, 2002. 639 s.
4. Mashkovskiy M.D. Lekarstvennyye sredstva. 15-e izd., pererab., ispr. i dop. Moskva : OOO Izd-vo Novaya volna, 2008. 1206 s.
5. Mokhort M.A., Yakovleva L.V., Shapoval O.M. Poshuk ta eksperymentalne vyvchennia farmakolohichnykh rehovyn, yakii proponuiutsia yak nenarkotychni analhetyky. *Doklinichni doslidzhennia likarskykh zasobiv. Metodychni rekomendatsii*. Kyiv. 2001. S. 307–320.
6. Nasonov E.L. Primenenie nesteroidnykh protivovospalitelnykh preparatov. *Rossiyskiy meditsinskiy jurnal*. 2002. T. 10, № 4. S. 206–212.
7. Sorotskaya V.N., Karateev A.E. Jeludochno-kishechnyie oslojneniya kak odna iz prichin smerti bolnykh revmaticheskimi zabolevaniyami. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2005. № 4. S. 34–37.
8. Samura B.A., Grigoreva L.V., Samura I.B. Issledovanie zavisimosti ostroy toksichnosti, analgeticheskoy i antiiekssudativnoy aktivnosti ot himicheskoy struktury ammonievyykh soley 3-metil-7-atsetilmetilksantini-8-n'-gidroksietil-piperaziniya. *Problemi ekologichnoi ta medichnoi genetiki i klinichnoi imunologii* : Zbirnik nauk. prats. Kyiv; Lugansk, 2014. Vipusk 3(123). S. 89–97.
9. Kato M., Nishida S., Kitasato H. Cyclooxygenase-1 and cyclooxygenase-2 selectivity of nonsteroidal antiinflammatory drugs: investigation using human peripheral monocytes. *J. Pharm. Pharmacol.*, 2001. № 53(12). P. 1679–1685.
10. Kornienko V.I., Samura B.A., Romanenko N.I. The dependence of antihypoxic activity on chemical structure in series of N-(3-methyl-7-acetylmethylxanthinil)-8-hihtrazine ammonium salts. *Med. J. Curierul medical*. 2013. Vol. 56, № 2. P. 78–81.
11. Kornienko V., Tarasyavichyus E., Samura B., Romanenko N. Conformity research of antiexudative activity of the chemical structure among 7-benzoyl-8-substituted theophyllines. *Medicinos*. 2013. V. 19. № 2. P. 137–140.
12. Masferrer J.L., Zweifel B.S., Seibert K. [et al.] Selective regulation of cellular cyclooxygenase by dexamethasone and endotoxin in mice. *J. Clin. Invest*. 2007. Vol. 86. P. 1375–1379.
13. Goldstein J.L., Silverstein F.E., Agrawal N.M. Reduced risk of upper gastrointestinal ulcer complications with celecoxib, a novel COX-2 inhibitor. *Am J. Gastroenterol*. 2000. Vol. 95. P. 1681–1690.
14. Hinz B., Dormann H., Brune K. More pronounced inhibition of cyclooxygenase 2, increase in blood pressure, and reduction of heart rate by treatment with diclofenac compared with celecoxib and rofecoxib. *Arthritis Rheum*, 2006. № 54(1). P. 282–291.
15. 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; Vol. 40. P. 1347–1365.
16. Romanenko N.I., Kornienko V.I., Pakhomova O.A., Rak T.N., Nazarenko M.V., Samura B.A. Synthesis, physical-chemical and biological properties of 8-aminosubstituted 7- β -hydroxy (oxo)alkyl (aryl)-xanthenes. Xth International Symposium on the Chemistry of Natural Compounds Nov. 2013. Tashkent-Bukhara, Republic of Uzbekistan.