

**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ
УЗБЕКИСТАН
ТАШКЕНТСКАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ**

На правах рукописи

УДК 615.276

ШУКУРЛАЕВ КАДИР

**ИССЛЕДОВАНИЕ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ СВОЙСТВ
ПРОИЗВОДНЫХ ТИОМОЧЕВИНЫ И ТИОКАРБАМАТА**

14.00.25 - фармакология

А В Т О Р Е Ф Е Р А Т

диссертации на соискание ученой степени

доктора медицинских наук

Ташкент - 2007

Работа выполнена в Ташкентской медицинской академии и её Ургенчском филиале

Официальные оппоненты:

1. Доктор медицинских наук В.Н.Сыров
2. Доктор медицинских наук А.А.Вахабов
3. Доктор медицинских наук А.А.Абдусаматов

Ведущая организация - Ташкентский фармацевтический институт

Защита диссертации состоится “_____” _____ 2007 года в “_____” часов на заседании специализированного совета Д 087.01.01 при Ташкентской медицинской академии (700047, Ташкент, ул.Мусаханова, 103).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Ташкентской медицинской академии

Автореферат разослан “_____” _____ 2007 года.

Ученый секретарь
специализированного совета,
доктор медицинских наук, профессор

М.Ш.КАРИМОВ

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы. Большинство заболеваний сопровождается воспалительной реакцией. Широко распространены и заболевания, в патогенезе которых воспаление играет ведущую роль, в частности ревматологические. В фармакологической коррекции воспалительного процесса наибольшее распространение получили нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), вызывающие меньше побочных явлений и осложнений, чем гормональные противовоспалительные средства.

НПВП являются наиболее широко и часто назначаемой группой лекарственных средств, когда необходимо уменьшить воспаление, понизить температуру или ослабить боль [Рогов В.А. и др., 1993; Hawkey Ch. J., 2002; Насонов Е.Л., 2005; Зупанец И.А., Туляков В.А., 2005; Хохлов А.Л. и др., 2005].

В большинстве стран мира НПВП регулярно принимают 10-20% лиц старше 65 лет [Насонов Е.Л., 2003; Moore N., 2003].

Несмотря на высокую эффективность НПВП, их использование все же ассоциируется с широким спектром побочных реакций [Шварц Г.Я., Сюбаев Р.Д., 1988; Мавлянов И.Р., 2002; Насонов Е.Л., 2005; Сединкин А.А. и др., 2005], связанных в большинстве случаев с поражением желудочно-кишечного тракта [Hawkey C., Wight N., 2001; Мавлянов И.Р. и др., 2004; Насонов Е.Л. и др., 2005], печени [Rodrigo L. et al., 2002; Каратеев А.Е., Насонова В.А., 2004], почек [Singla A.K. et al., 2000; Мавлянов И.Р., Болтаев Б.Ш., 2004;], кожи [Тринус Ф.П. и др., 1987; Насонова В.А., 2000]. Гастродуоденальные осложнения наблюдаются у 39-46% пациентов, регулярно принимающих НПВП [Griffin M.R., 2000; Дыдыкина И.С. и др., 2002; Каратеев А.Е. и др., 2005; Исаков В.А., 2005;]. За 1991 г в США было зарегистрировано 7600, а в Великобритании 1700 смертей, наступивших в связи с систематическим приемом НПВП, а расходы на лечение побочных эффектов НПВП (гастропатий и их осложнений) в общей сложности превысили 4 млрд. долларов в год [Шостак Н.А., и др., 2000; Kumar S., 2003].

Гастротоксическое действие основных применяющихся НПВП (не менее 50 различных по структуре действующих веществ и несколько тысяч созданных на их основе препаратов) связано с тем, что механизм их противовоспалительного действия обусловлен подавлением продукции простагландинов в результате блокады фермента циклооксигеназы (ЦОГ). При этом блокируется не только ЦОГ-2, но и ЦОГ-1, необходимая для нормального функционирования слизистой желудка. От гастротоксического действия полностью не свободны даже самые современные НПВП, более избирательно подавляющие ЦОГ-2 [Цветкова Е.С., 2004; O'Dell J.R., 2004; Насонов Е.Л., 2005; Fleishman K.M., 2005]. Поэтому изыскание новых высокоактивных и малотоксичных противовоспалительных препаратов по-прежнему являются весьма актуальной проблемой современной фармакологии и медицины.

В течение многих лет сотрудниками кафедры фармакологии совместно с кафедрой биоорганической и биологической химии бывшего Первого Ташкентского государственного медицинского института (ныне Ташкентской Медицинской Академии) проводятся комплексные исследования по целенаправленному поиску и изучению новых синтетических нестероидных противовоспалительных средств, не обладающих гастротоксичностью. Несколько таких препаратов (фенсулгал, фентриазолин, дихлотазол и бензкетазон) успешно внедрены в практическую медицину [Каршиев Д.Н. и др., 2000; Закиров А.У. и др., 2002; Закиров У.Б. и др., 2005].

Поэтому мы сочли целесообразным продолжить эти исследования в ряду ранее не изученных производных тиокарбамата и тиомочевины.

Цель исследования заключается в изучении противовоспалительных и некоторых других фармакологических свойств, а также токсичности нового производного тиокарбамата (шифр УБ-421) и тиомочевины (шифр БИК-15), отобранных после скрининговых исследований среди ряда соединений из этой группы и обосновании возможности использования их в условиях клиники.

Задачи исследования:

1. Изучить влияние препаратов УБ-421 и БИК-15 на артриты, вызванные различными раздражающими веществами, а также на отдельные фазы (экссудативную и пролиферативную) воспаления в сравнении с некоторыми известными противовоспалительными средствами.
2. Выявить некоторые стороны механизма противовоспалительного действия УБ-421 и БИК-15.
3. Изучить влияние УБ-421 и БИК-15 на порог болевой чувствительности и температуру тела.
4. Изучить влияние УБ-421 и БИК-15 на течение язв желудка.
5. Изучить острую, хроническую токсичность, эмбриотоксические, тератогенные, канцерогенные и кумулятивные действия УБ-421 и БИК-15.

Новизна работы

Впервые изучалась противовоспалительная активность и токсичность 20 новых производных тиокарбамата и тиомочевины. Выявлены препараты: производное тиокарбамата - 1,3-бис (n-хлорбензоил-тиокарбамоил)-урацил (шифр УБ-421) и производное тиомочевины – N-(m-йодбензоил)-N¹-метионил-тиомочевина (шифр БИК-15), обладающие большой шириной противовоспалительного действия, изучены их противовоспалительная активность, некоторые стороны механизма действия, фармакологические свойства и токсикологические характеристики.

Установлено, что новые производные тиокарбамата и тиомочевины проявляют выраженный противовоспалительный эффект. Наиболее активные из них УБ-421 и БИК-15 способны подавлять артриты, вызванные различными раздражающими агентами (формалин, каррагинин) и медиаторами воспаления (серотонин, гистамин, простагландин E₂), а также адъ-

ювантом Фрейнда (адъювантный артрит). УБ-421 и БИК-15 влияют как на экссудативную, так и на пролиферативную фазы воспаления.

Выявлено, что механизм противовоспалительного действия УБ-421 и БИК-15 является сложным и обусловлен их способностью понижать повышенную проницаемость капилляров, подавлять активность кининовой системы крови и фермента гиалуронидазы, наличием антагонизма к медиаторам воспаления, антиоксидантными свойствами, и связан с корой надпочечников.

Показано, что УБ-421 и БИК-15 обладают и некоторыми жаропонижающими и анальгетическими свойствами, однако, они менее выражены, чем их противовоспалительный эффект.

УБ-421 и БИК-15 в дозах, проявляющих противовоспалительный эффект, оказывают выраженное противоязвенное действие при экспериментальной язве желудка, вызванной иммобилизацией, что следует рассматривать как преимущество их перед некоторыми известными противовоспалительными средствами.

УБ-421 и БИК-15 имеют весьма низкую токсичность и значительную широту противовоспалительного действия, не оказывают существенного влияния на вегетативную иннервацию, артериальное давление и дыхание. При длительном применении (в течение 6-месяцев) не оказывают отрицательного влияния на гистоморфологию внутренних органов и тканей, кроветворение, не вызывают местнораздражающего, эмбриотоксического, тератогенного и канцерогенного эффектов.

Научная и практическая значимость результатов исследования.

Выявленные закономерности между химическим строением и антифлогистическим действием в ряду изученных соединений будут способствовать целенаправленному созданию более совершенных противовоспалительных препаратов.

Результаты проведенных исследований показали, что препараты УБ-421 и БИК-15 обладают противовоспалительной активностью, в целом несколько превосходящей известные препараты индометацин и бутадион. При многократном введении препараты не вызывают раздражения слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта, чем они выгодно отличаются от многих известных противовоспалительных средств. Таким образом, УБ-421 и БИК-15 имеют значительную широту противовоспалительного действия и в качестве потенциальных противовоспалительных средств могут представлять практический интерес.

Материалы по препарату УБ-421 представлены в Фармакологический комитет МЗ РУз (№29/01-12 от 28.04.06г) для получения разрешения на клинические испытания в качестве нового противовоспалительного средства для перорального применения в виде таблеток.

Приоритет проведенных исследований подтвержден 2 патентами РУз.

Основные положения, выносимые на защиту:

1. Новые производные тиокарбамата и тиомочевины характеризуются низкой токсичностью и выраженной противовоспалительной активностью.

2. По способности подавлять асептические (на различных моделях) и иммунологические (адьювантный) артриты, а также экссудативную и пролиферативную фазы воспаления УБ-421 и БИК-15 превосходят бутадион и индометацин.

3. Механизм противовоспалительного действия новых препаратов является сложным и связан с их антагонизмом к медиаторам воспаления (гистамин, серотонин, простагландин E_2 , кинины), подавлением повышенной проницаемости сосудов, активности гиалуронидазы, перекисного окисления липидов и связан с корой надпочечников.

4. Препараты УБ-421 и БИК-15 обладают болеутоляющим и жаропонижающим свойствами.

5. Изученные препараты имеют низкую токсичность, не раздражают слизистую пищеварительного тракта и не оказывают эмбриотоксического, тератогенного и канцерогенного действий.

6. Новые производные тиокарбамата и тиомочевины – перспективный класс соединений для целенаправленного синтеза более совершенных противовоспалительных препаратов.

Апробация работы. Материалы настоящей работы доложены на Республиканской научной конференции “Проблемы охраны здоровья матери и ребенка в экологических условиях Приаралья” (Ургенч, 1995), Республиканской научно-практической конференции “Актуальные проблемы современной медицины и вопросы подготовки высококвалифицированных кадров” (Бухара, 1995), научно-практической конференции Медицинского центра УрГУ “Актуальные вопросы медицины” (Ургенч, 1998), VI международном медицинском конгрессе в Тернополе (Украина, 2002), V международном симпозиуме по химии природных соединений (Ташкент, 2003), Республиканской научной конференции «Актуальные проблемы экспериментальной и клинической фармакологии» (Ташкент, 2004), 3 съезде морфологов Узбекистана (Самарканд, 2004), Республиканской научной конференции посвященной юбилею акад. К.А.Зуфарова (Ташкент, 2005), межкафедральной конференции Ургенчского филиала Ташкентской медицинской академии (Ургенч, 2005).

Публикация результатов исследования. По теме диссертации опубликованы 38 научных работ, в том числе 20 в различных журналах.

Объем и структура диссертации. Диссертация изложена на 225 страницах, иллюстрирована 43 таблицами, 23 рисунками и состоит из введения, обзора литературы, материала и методов исследования, собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций и указателя литературы, включающего 181 источник из Узбекистана и стран СНГ и 110 иностранных источников.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материал и методы исследования

Исследовали резорбтивное действие, острую токсичность и противовоспалительную активность 20 новых производных тиокарбамата и тиомочевины, синтезированных на кафедре бионеорганической и биологической химии бывшего I-ТашГосМИ (ныне Ташкентская Медицинская Академия) профессорами У.А.Балтабаевым и А.Г.Махсумовым.

Все эти соединения представляют собой желтоватый порошок, горьковатого вкуса и своеобразного запаха, хорошо растворимые в органических растворителях. (табл. 1)

Исследования проводили на 670 белых мышах обоего пола смешанной популяции массой 18 - 24 г, 1744 белых крысах обоего пола смешанной популяции массой 140 - 250 г, 240 кроликах обоего пола породы шиншилла массой 1880 - 4000 г и 8 кошках обоего пола массой 2000 - 4000г.

Испытуемые соединения вводились через рот в виде взвеси на аравийской камеди или на 3%-ном крахмальном клейстере. УБ-421 вводили в дозах 50, 100 и 200 мг/кг, БИК-15 в дозах 25, 50 и 100 мг/кг.

В качестве эталона для сравнения результатов исследований были использованы известные и наиболее широко применяемые в практической медицине противовоспалительные средства бутадион (в дозе 100 мг/кг) и индометацин (10 мг/кг). По литературным данным (Рожкова Н.В., Комендантова М.В., 1983), и по результатам наших предварительных исследований, эти препараты в указанных дозах проявляют выраженную противовоспалительную активность.

Антифлогистическое действие производных тиокарбамата и тиомочевины изучали на моделях экспериментальных артритов, вызванных субплантарным введением небольшого количества (0,1-0,2 мл) раствора формалина (1%), каррагинина (1%), серотонина (0,2%), гистамина (0,1%), и простагландина Е₂ (0,1%). Противовоспалительная активность соединений оценивалась по разнице объема лапок контрольных и подопытных крыс или по разности массы ампутированных лапок мышей (под эфирным наркозом).

Испытуемые вещества вводились внутрь по известной схеме в зависимости от характера воспроизводимого воспалительного процесса. Так, при формалиновом артрите у мышей препараты вводили за 20 минут до инъекции формалина и по одному разу в сутки в течение 7 дней после введения. Величину отека у мышей определяли взвешиванием ампутированных (под эфирным наркозом) через 7 дней после инъекции формалина задних лапок на уровне коленного сустава. У крыс объем лапок измеряли перед введением раздражителя, а затем через 3, 6, 24 часа и далее по одному разу в сутки в течение 7 дней. При воспалениях, вызванных каррагенином, гистамином, серотонином и простагландином E_2 , исследуемые вещества вводили внутрь по определенной схеме за 72, 48, 24 и 2 часа до инъекции флогенных агентов. Онкометрию проводили до введения флогенных агентов, через каждый час в течении 6 часов и через 24 часа после их введения.

Проведены также эксперименты по изучению влияния соединений УБ-421 и БИК-15 на течение “адьювантного артрита”, вызванного классическим способом (Дроговоз С.М. и др., 2002).

Влияние исследуемых препаратов на экссудативную фазу воспаления изучали на модели асептического перитонита, вызванного у мышей введением 0,2% раствора серебра нитрата в количестве 1 мл в брюшную полость.

Противоэкссудативную активность препаратов оценивали по разнице в количестве экссудата у контрольных и подопытных животных. Препараты вводили внутрь однократно за 20 минут до воспроизведения перитонита.

Для одновременной оценки влияния исследуемых препаратов на экссудативные и пролиферативные процессы изучали по методике Selye (1953). Препараты вводили: УБ-421 в дозах 50, 100 и 200 мг/кг и БИК-15 в дозах 25, 50 и 100 мг/кг внутрь по одному разу в день в течение 7 дней. На 8-ой день гранулемный мешок отсепарировали, отсасывали экссудат шприцом, взвешивали массу гранулемного мешка во влажном виде, затем высушивали при температуре 70°C до постоянной массы и снова взвешивали (в сухом виде), измеряли количество экссудата.

Для выяснения некоторых сторон механизма противовоспалительного действия препаратов в отдельных сериях экспериментов изучали их влияние на воспаление у адренал-эктомированных животных (Кабак Я.М., 1945; Flower R.J. et al., 1986), на повышенную проницаемость капилляров (Монакова К.Н., 1954), на чувствительность сосудов к кининовой системе сыворотки крови (Пасхина Г.В., 1970), на активность фермента гиалуронидазы (Матусис И.И., Матусис З.Е., 1951), а также на процессы перекисного окисления липидов (Владимиров Ю.А. и др., 1976; Андреева М.И. и др., 1988; Гаврилов В.Г., Мишкорудная М.И., 1983).

Влияние препаратов на течение язв желудка изучали по методу принудительной иммобилизации (Аничков С.В. и др., 1969). Эксперименты

проводились на крысах. Исследуемые препараты вводили внутрь с помощью металлического зонда в дозах 25, 50, 100 и 200 мг/кг. Учет язвенных поражений желудка производили следующим образом: подсчитывали число животных с язвами, общее число язв, число язв на одно животное (степень изъязвления), определяли площадь изъязвления и индекс Паульса.

Влияние препаратов на болевую чувствительность изучали на крысах методом механического раздражения хвоста крыс (Сангайло А.К., 1962).

Влияние препаратов на температуру тела изучали у интактных животных и с лихорадочной реакцией, которую вызывали внутрибрюшинным введением коровьего молока. Ректальную температуру измеряли электротермометром (ТПЭМ-1).

При изучении взаимодействия исследуемых препаратов со снотворными средствами у мышей были использованы: хлоралгидрат, 300 мг/кг, этаминал-натрий, 50 мг/кг и гексенал, 70 мг/кг, а с аналептиками - коразол, 90 мг/кг; кофеин, 420 мг/кг.

Влияние соединений на симпатическую и парасимпатическую иннервацию, дыхание, артериальное давление изучали на кошках под нембуталовым (90-100 мг/кг) наркозом.

Резорбтивное действие и острая токсичность изучались на белых мышах при однократном пероральном введении.

При длительном введении препаратов (ежедневно в течение 6 месяцев) особое внимание было уделено общему состоянию, массе животных и картине периферической крови. После декапитации под эфирным наркозом для гистологических исследований брали кусочки внутренних органов, эндокринных желез, различных отделов головного мозга (эти исследования проведены под руководством д.м.н., проф. Р.И.Исраилова, за что выражаем ему признательность).

Местнораздражающее, эмбриотоксическое, тератогенное и канцерогенное действия препаратов изучали по известным методам в соответствии с требованиями Фармкомитета МЗ РУз.

Полученные данные (цифровой материал) обрабатывали с использованием стандартного пакета статистических программ Microsoft Excel (Microsoft Corporation, 1983-2001). Сравнение средних проводили с использованием t-критерия Стьюдента (нулевая гипотеза опровергалась на 5%-ом уровне значимости ($P < 0,05$)). Величины LD_{50} вычисляли методом пробит анализа с использованием таблиц Личфилда и Уилкоксона.

Результаты исследования и их обсуждение.

На модели асептического артриты, вызванного формалином, новые производные тиомочевина и тиокарбамата в испытанных дозах проявляли определенное противовоспалительное действие, которое выражалось уменьшением интенсивности развития отека лапок у крыс (табл. 2). При этом препараты оказывали более выраженный эффект в дозах 100 и 200

мг/кг. Среди них наиболее активными были производные тиокарбамата (УБ-421) и тиомочевины (БИК-15), далее следует БИК-39 и БИК-116.

Относительно низкой активностью обладали БИК-17, БИК-146, УБ-226, УБ-282, УБ-400, УБ-401. Остальные соединения занимают среднее положение. Следует заметить, что большинство из испытанных соединений по противовоспалительному эффекту превосходят бутадион. В связи с этим препараты УБ-421 и БИК-15 отобраны для последующего более подробного изучения их специфических, некоторых других фармакологических и токсикологических свойств.

Установлено, что УБ-421 и БИК-15 являются малотоксичными соединениями: пероральное введение более 3000 и 2000 мг/кг соответственно не приводило к гибели животных.

Специфическое действие препаратов УБ-421 и БИК-15 исследовали на моделях артритов, вызванных различными раздражителями.

В первой серии опытов изучали влияние препаратов на течение формалинового артрита на мышах. При этом средний прирост массы ампутированных лапок на 7-й день лечения препаратами УБ-421 в дозе 50 мг/кг и БИК-15 в дозе 25 мг/кг был немного меньше, чем показатели контрольных животных. В более высоких дозах они заметно превосходили препараты сравнения. Так, противовоспалительный эффект УБ-421 в дозе 100 мг/кг составлял 35,8%, БИК-15 в дозе 50 мг/кг 37,0 %. Эффективность бутадиона в аналогичных условиях равнялась 23,1% в серии опытов с УБ-421 и 29,5% в серии опытов с БИК-15 (эксперименты по исследованию препаратов УБ-421 и БИК-15 проводились в разных местах, поэтому при изучении каждого препарата были отдельные контрольная, бутадионовая и индометациновая группы).

Дальнейшее увеличение дозы УБ-421 (200 мг/кг) и БИК-15 (100 мг/кг) приводило к существенному усилению наблюдаемого эффекта (54 и 59,3%).

В опытах на крысах при формалиновом артрите препараты УБ-421 и БИК-15 оказывали более выраженное противовоспалительное действие.

При этом УБ-421 в дозе 50 мг/кг задерживал развитие воспаления на 27,2%, а БИК-15 в дозе 25 мг/кг - на 25,2%. С повышением дозы их активность резко возрастала. Эффективность бутадиона и индометацина в этих условиях была равна соответственно 29,4 и 43,3% в серии с УБ-421, 28,4 и 46,8% соответственно в серии с БИК-15 (табл.3).

Препараты УБ-421 и БИК-15, как на мышах, так и на крысах в значительной степени подавляют формалиновое воспаление и в этом отношении они превосходят бутадион и индометацин в 2.5; 1.7 и 2.5; 1.5 раза соответственно.

В последующих опытах в качестве флогогенного раздражителя были использованы гистамин, каррагинин, серотонин и простагландин E_2 . В этих условиях УБ-421 и БИК-15 проявляли более высокую противовоспалительную активность, чем бутадиион и индометацин (табл.4).

Примерно такие же данные были получены при изучении влияния УБ-421 и БИК-15 на течение асептических артритов, вызванных каррагином, серотонином, гистамином и простагландином E_2 .

Известно, что противовоспалительные средства широко применяются при ревматоидных поражениях суставов. В связи с этим, мы изучали влияние исследуемых соединений на течение "адьювантного артрита". Результаты экспериментов показали, что в контрольной группе симптомы заболевания появились в среднем на 7-10 сутки после индукции полного адьюванта Фрейнда (ПАФ). При этом течение и симптоматика этого артрита были более или менее схожи с картиной, описанной в литературе (Дроговоз С.М.и др., 2002). В начальной стадии первичная воспалительная реакция возникала в виде отека и покраснения, чаще одной, реже двух конечностей, а также в месте введения ПАФ. Через 8-13 дней от начала заболевания (18-22 дня после инокуляции ПАФ) суставной синдром достигал максимальной тяжести, что проявилось тяжелым полиартритом со значительным нарушением двигательной активности. При этом отмечалась прямая зависимость тяжести суставного синдрома от времени начала заболевания - чем раньше начинался артрит, тем тяжелее он протекал. Наряду с поражением суставов, часто отмечалось поражение межпозвоночных сочленений, что придавало хвосту характерную четкообразную форму. Артрит сопровождался у животных ринитом, диареей и выпадением шерсти.

Начиная с 19-22-дня, после индукции ПАФ, наблюдался регресс симптомов и к 30-дню наступала стойкая деформация вовлеченных в процесс суставов.

Применение УБ-421 и БИК-15 с профилактической целью (с момента инокуляции ПАФ по 14-день) значительно влияло на течение "адьювантного артрита". Так, в опытных группах артрит начинался позднее, снижалась заболеваемость животных, была ниже и тяжесть суставного синдрома.(табл.5).

Из приведенных в этой таблице данных можно заключить, что испытуемые препараты в условиях профилактического и лечебного введения снижали "тяжесть суставного синдрома" и оказывали выраженное положительное действие и в этом отношении превосходили бутадиион.

Результаты проведенных исследований показали, что УБ-421 и БИК-15 подавляют развитие как асептических, так и инфекционных артритов.

Как известно, в начальной фазе воспаления наиболее выраженным компонентом воспалительного процесса является экссудация. В этой фазе в ответ на воздействие повреждающего агента возникают сосудистые нарушения, которые приводят к развитию воспалительного отека, выходу из сосудистого русла в окружающую ткань жидкой части крови и её форменных элементов.

Поэтому мы изучали влияние УБ-421 и БИК-15 на асептический перитонит, вызываемый раствором серебра нитрата. Установлено, что испытуемые препараты, УБ-421, начиная с дозы 50 мг/кг, а БИК-15 с дозы 25 мг/кг статистически достоверно уменьшали количество экссудативной жидкости в брюшной полости по сравнению с контролем (рис.1). Так, УБ-421 в дозах 100 и 200 мг/кг снижал содержание перитонеальной жидкости на 69,2 и 82,2% соответственно. В аналогичных условиях антиэкссудативное действие бутадiona и индометацина составило 56,6 и 59,2% соответственно. В серии опытов с БИК-15 это соединение в дозах 50 и 100 мг/кг уменьшало количество экссудата на 42,3 и 58,6% соответственно, а бутадion и индометацин на 32,0 и 47,8% соответственно. Как видно, УБ-421 и БИК-15 по антиэкссудативной активности заметно превосходят индометацин и особенно бутадion.

Один из важных критериев оценки противовоспалительного действия препаратов является изучение их влияния на пролиферативные процессы в очаге воспаления.

Одновременное изучение влияния исследуемых препаратов на экссудативные и пролиферативные процессы (на крысах, в опытах по Селье) показали, что УБ-421 и БИК-15 значительно уменьшают количество экссудата в гранулемном мешке.

Если в серии опытов с УБ-421 объём экссудата в гранулемном мешке у животных контрольной группы составлял в среднем $1,11 \pm 0,089$ мл, то у подопытных животных, которым вводили УБ-421 в дозах 50, 100 и 200 мг/кг, количество экссудата в гранулемном мешке равнялось $0,60 \pm 0,014$; $0,48 \pm 0,008$ и $0,36 \pm 0,014$ мл, соответственно. В идентичных условиях у животных, получавших бутадion и индометацин, количество экссудата в гранулемном мешке составляло $0,58 \pm 0,024$ и $0,55 \pm 0,015$ мл соответственно.

В серии опытов с БИК-15 объём экссудата в гранулемном мешке у животных контрольной группы составлял в среднем $1,65 \pm 0,016$ мл. У подопытных животных, получавших БИК-15 в дозах 25, 50 и 100 мг/кг количество экссудата в гранулемном мешке равнялось $1,30 \pm 0,025$; $0,87 \pm 0,014$ и $0,66 \pm 0,011$ мл соответственно дозам. В идентичных условиях у животных, получавших бутадion и индометацин, количество экссудата в гранулемном мешке составляло $1,15 \pm 0,015$ и $0,99 \pm 0,034$ мл соответственно. Следовательно, УБ-421 по выраженности торможения

интенсивности экссудации превосходит бутадион и индометацин в 1,4 и 1,3 раза, а БИК-15 - в 1,9 и 1,5 раза, соответственно.

Испытуемые препараты существенно угнетают и пролиферативные процессы. Результаты исследований показали, что под влиянием препаратов УБ-421 и БИК-15 достоверно уменьшалась масса как влажной, так и высушенной гранулемы (табл.6).

Так, УБ-421 в дозе 50 мг/кг, уменьшает прирост массы влажных гранулём на 29,9%, в дозе 100 мг/кг - на 40,3% и в дозе 200 мг/кг - на 52,3% по сравнению с контрольной группой. В аналогичных условиях эффективность бутадиона и индометацина равнялась 34,4 и 37,4%. БИК-15 (в другой серии опытов) в дозах 25, 50 и 100 мг/кг уменьшал массу гранулемной ткани на 20,1%; 42,8 и 47,9%, соответственно. В аналогичных условиях эффективность бутадиона и индометацина равнялась 26,8 и 36,0% соответственно.

Под влиянием УБ-421 в дозах 50, 100 и 200 мг/кг прирост массы гранулемной ткани после её высушивания уменьшался на 32,2; 42,9 и 54,3%. Бутадион и индометацин в этой серии опытов снижали прирост массы высушенной гранулемы на 26,5 и 38,6%. Под влиянием БИК-15 в дозах 25, 50 и 100 мг/кг прирост массы гранулемной ткани после её высушивания уменьшался на 18,2; 37,1 и 41,6%, соответственно дозам, а бутадион и индометацин – на 24,7 и 37,7% соответственно.

Таким образом, УБ-421 и БИК-15 обладают выраженным противовоспалительным действием, подавляя как экссудативную, так и пролиферативную фазы воспаления и по этим показателям они превосходят бутадион и индометацин.

Механизм антифлогогенного действия нестероидных противовоспалительных средств до настоящего времени окончательно не установлен. Предполагается, что эти вещества проявляют антагонизм в отношении "медиаторов воспаления", угнетают активность гиалуронидазы и миграцию лейкоцитов, понижают проницаемость сосудов, мембраны лизосом, иммунные реакции, а также влияют на гипотиз-адреналовую систему и на ряд других факторов (Дзяк Г.В., 1997; Vane J.R., Botting R.V., 1997; Насонов Е.Л., 2000; Демина О.В. и др., 2002).

При изучении влияния УБ-421 и БИК-15 на отдельные звенья воспалительного процесса было установлено, что в основе противовоспалительного действия этих препаратов лежит ряд причин. Так, в специальной серии экспериментов было показано, что у адреналэктомированных животных противовоспалительный эффект изучаемых препаратов ниже, чем у интактных животных. При этом УБ-421 в наиболее эффективной дозе (200 мг/кг) и БИК-15 (100 мг/кг) подавляли формалиновое воспаление у адреналэктомированных животных на 7,4 и 44,4% соответственно, а у интактных животных их активность составляла 61,5 и 71,3% соответственно. В аналогичных условиях бутадион проявлял приблизительно одинаковую активность как у

интактных животных (33% в серии с УБ-421 и 28,4% в серии с БИК-15), так и у адреналэктомированных животных (30,8% в серии с УБ-421 и 24,9% в серии с БИК-15).

В динамике развития воспалительного процесса важную роль играют сосудистые реакции и при этом повышение проницаемости сосудистой стенки является одной из решающих в возникновении, течении и исходе воспалительной реакции (Клебанов Б.М., 1992). Применение противовоспалительных средств приводит к снижению проницаемости капилляров и уменьшению развития воспалительного процесса (Шварц Г.Я. и др., 1988; Люфт С., 1994; Насонов Е.Л., 2000).

Изучение влияния УБ-421 и БИК-15 на проницаемость сосудистой стенки показало, что время проявления синего окрашивания на коже кроликов контрольной группы при нанесении ксилола через 5 минут после внутривенного введения трипанового синего равнялось в среднем $5,03 \pm 0,12$ мин в серии опытов с УБ-421 и $4,18 \pm 0,11$ мин в серии с БИК-15. С течением времени оно несколько удлинялось и через 30 мин после введения краски составляло $5,37 \pm 0,04$ мин в серии с УБ-421 и $5,14 \pm 0,09$ мин в серии с БИК-15, а через 60 мин появление пятна наблюдалось спустя $5,52 \pm 0,23$ мин в серии с УБ-421 и $7,54 \pm 0,12$ мин в серии с БИК-15.

Результаты опытных групп животных, которым предварительно вводили препараты УБ-421 и БИК-15, значительно отличались от данных контрольных групп. Так, нанесение ксилола, через 5 мин после введения трипанового синего, окрашивание кожи у кроликов, получавших УБ-421 в дозе 50 мг/кг наступало в среднем через $6,33 \pm 0,07$ мин, в дозе 100 мг/кг через $6,94 \pm 0,24$ мин, в дозе 200 мг/кг через $7,41 \pm 0,40$ мин. При повторной пробе, через 30 мин, появление окрашивания кожи отмечалось через $6,54 \pm 0,28$; $7,5 \pm 0,29$; и $8,0 \pm 0,39$ мин, а спустя 60 мин это время составило $7,12 \pm 0,36$; $8,35 \pm 0,33$; $9,16 \pm 0,38$ мин соответственно дозам.

У животных, получавших БИК-15 в дозах 25, 50 и 100 мг/кг после нанесения ксилола через 5 мин после введения трипанового синего окрашивание кожи у кроликов появлялось в среднем через $7,42 \pm 0,09$ мин; $8,0 \pm 0,26$ и $9,37 \pm 0,17$ мин соответственно дозам. Через 30 мин время появления окрашивания было $9,26 \pm 0,08$; $9,32 \pm 0,15$ и $11,64 \pm 0,45$ мин, спустя 60 мин это время составило $11,12 \pm 0,14$; $11,48 \pm 0,10$ и $13,75 \pm 0,19$ соответственно.

У животных, которым предварительно вводили бутадиион, время появления синего пятна после нанесения ксилола через 5 мин равнялось $6,20 \pm 0,07$ мин в серии с УБ-421 и $7,38 \pm 0,04$ мин в серии с БИК-15, через 30 мин - $6,61 \pm 0,41$ мин и $9,27 \pm 0,16$ мин соответственно, а через 60 мин после введения краски этот показатель был равен $7,40 \pm 0,35$ мин и $10,9 \pm 0,17$ мин соответственно.

Сравнение этих данных показывает, что препараты УБ-421 и БИК-15 более выражено понижают повышенную сосудистую проницаемость, чем бутадион.

В патогенезе воспалительной реакции определенную роль играет кининовая система, с помощью которой можно воспроизвести ряд компонентов воспалительного процесса. Проведенные исследования, в этом направлении, показали, что испытуемые препараты сильно подавляют чувствительность сосудов к действию кининов. Если в группе контрольных животных выход красителя из капилляров и формирование синего пятна на коже кроликов имело место при внутривенном введении кининсодержащей сыворотки крови в разведении 1:50 000, то у животных, получивших УБ-421 в дозе 100 мг/кг, прокрашивание кожи наблюдалось при разведении сыворотки 1:240, а в дозе 200 мг/кг в разведении 1:120. Под влиянием БИК-15 формирование синего пятна на коже кроликов происходило при введении кининсодержащей сыворотки крови, разведенной в соотношении 1:240 (при дозе 50 мг/кг) и 1:120 (при дозе 100 мг/кг).

Бутадион вызывал прокрашивание кожи в разведении сыворотки 1:320, а у животных, получивших индометацин, появление синего пятна на коже отмечалось в разведении сыворотки крови 1:180.

Сопоставление полученных результатов свидетельствует о том, что по этому виду действия УБ-421 и БИК-15 значительно превосходят бутадион и индометацин. Вместе с тем, эти данные, полученные при изучении влияния испытуемых препаратов на гистаминовое, серотониновое и простагландиновое воспаления, указывают на то, что УБ-421 и БИК-15 проявляют отчетливый антагонизм по отношению к “медиаторам воспаления”, и что механизм противовоспалительного действия в определенной степени связан с их антигистаминовым, антисеротониновым, антипростагландиновым и антикининовым свойствами.

Известно, что гиалуроновая кислота в тканях выполняет барьерную функцию и ее расщепление гиалуронидазой приводит к распространению воспалительного процесса. В специальной серии опытов было показано, что УБ-421 и БИК-15 обладают довольно высокой антигиалуронидазной активностью. При внутрикожном введении трипанового синего с гиалуронидазой (лидазой) животным контрольной группы площадь распространения краски в коже составляла в среднем $333,3 \pm 9,74 \text{ мм}^2$ в серии с УБ-421 и $308,8 \pm 7,68 \text{ мм}^2$ в серии с БИК-15.

Введение этой смеси животным, предварительно получившим препараты УБ-421 и БИК-15, приводило к достоверному уменьшению размеров образующегося пятна. Так, препарат УБ-421 в дозе 50 мг/кг уменьшал пятно до $297,3 \pm 1,45 \text{ мм}^2$ (на 10,9%), в дозе 100 мг/кг - до $232,3 \pm 1,02 \text{ мм}^2$ (на 30,4%) и в дозе 200 мг/кг - до $189,0 \pm 1,05 \text{ мм}^2$ (на 43,3%). У подопытных животных, которым вводили препарат БИК-15 в дозах 25, 50 и 100

мг/кг, площадь пятна уменьшалась до $218,5 \pm 6,28$ мм² (на 28,2%), $197,5 \pm 6,56$ мм² (на 36,5%), $138,3 \pm 8,29$ мм² (на 55,1%) соответственно.

В аналогичных условиях антигиалуронидазная активность бутадиона и индометацина составляла соответственно 32,0 и 36,7% (в серии с УБ-421) и 30,11 и 41,28% соответственно в серии с БИК-15.

Известно, что противовоспалительные средства обладают антиоксидантными свойствами (Эммануэль Н.М. и др., 1989; Насонов Е.Л. и др., 2005).

В связи с этим мы изучали влияние УБ-421 и БИК-15 на процессы перекисного окисления липидов (ПОЛ) при хроническом воспалении, т.е. у крыс с адьювантным артритом.

Установлено что, на 14-й день после инъекции ПАФ ПОЛ усиливалось в 2 раза по сравнению с показателями у интактных животных. При этом, концентрация одного из конечных продуктов реакции ПОЛ - малонового диальдегида (МДА) увеличилась в 3,4 раза, ДК₂₃₃ в 1,6 раза, хемилюминесценции (ХЛ) в 2,1 раз (рис.2), а активность антиоксидантных ферментов СОД и КТ, напротив, понизилась на 50% и 44,5% соответственно (рис.3).

Под влиянием УБ-421 и БИК-15 уровень МДА снижается в 2,2 и 2,3 раза, ДК₂₃₃ в 1,6 и 1,7 раза, а ХЛ в 1,9 и 1,7 раз соответственно. Активность антиоксидантных ферментов увеличилась: СОД на 214,3% и 228,5%, а КТ на 263,3% и 257,1% соответственно (см. рис.2 и 3).

В аналогичных условиях под влиянием бутадиона уровень МДА снижается в 1,55 раза, ХЛ в 1,5 раза, ДК₂₃₃ в 1,4 раза. Под влиянием индометацина уровень МДА снижается в 2,4 раза, ДК₂₃₃ в 1,9 раз, а ХЛ в 1,9 раз. Активность антиоксидантных ферментов увеличилась: СОД на 178,5% и 242,8%, а КТ на 204,1% и 271,4% для бутадиона и индометацина соответственно (см. рис.2 и 3).

Таким образом, как видно из этих данных, что УБ-421 и БИК-15 соответственно в 1,4 и 1,5 раза сильнее снижают уровень МДА, чем бутадион и равны индометацину. Уровень ХЛ исследуемые соединения снижают сильнее бутадиона в 1,3 и 1,1 раза и сопоставимы в этом отношении с индометацином. В отношении СОД УБ-421 и БИК-15 были активнее бутадиона соответственно в 1,1 и 1,2 раза и аналогичны индометацину. Для КТ УБ-421 и БИК-15 были активнее бутадиона соответственно в 1,1 и 1,2 раза и не уступали индометацину.

Приведенные выше факты говорят о том, что механизм антифлогистического действия производных тиокарбамата и тиомочевины является сложным и обусловлен их антагонизмом с медиаторами воспаления, снижением сосудистой проницаемости, подавлением активности фермента гиалуронидазы и перекисного окисления липидов, а также связан с корой надпочечников.

Как и другие нестероидные противовоспалительные средства, УБ-421 и БИК-15 также обладают некоторыми болеутоляющим и жаропонижающими свойствами. УБ-421 в дозе 200 мг/кг повышает порог болевой чувствительности на 30,5%, а БИК-15 в дозе 100 мг/кг на 35,4%.

Исследуемые препараты в указанных выше дозах не оказывают влияния на температуру тела интактных животных, но у крыс с лихорадочной реакцией, вызванной внутрибрюшинным введением коровьего молока, значительно (на 0,9-1,1°C) понижают температуру тела.

В результате изучения действия УБ-421 и БИК-15 на другие органы и системы установлено, что они в дозах, оказывающих выраженный противовоспалительный эффект, способствуют некоторому удлинению снотворного действия гексенала, этаминал-натрия, хлоралгидрата и заметно ослабляют судорожный эффект аналептиков (коразола и кофеина).

На фоне их действия не изменяется передача возбуждения на периферических М-холинергических и адренергических системах. Препараты не вызывают каких либо закономерных изменений артериального давления и дыхания.

Исследуемые препараты имеют сравнительно низкую токсичность. Так, ЛД₅₀ препарата УБ-421 при пероральном введении белым мышам составляла более 3000 мг/кг, а БИК-15 – более 2000 мг/кг. Вводить более высокие дозы препаратов не удалось из-за плохой растворимости этих соединений и ограниченности объёма вводимых веществ. На этом основании по классификации К.К.Сидорова (Сигидин Я.А. и др., 1988), препараты УБ-421 и БИК-15 можно отнести к разряду малотоксичных соединений. В то же время, согласно данным литературы (Сигидин Я.А. и др., 1988; Шварц Г.Я., 1988; Baker D., 1986; Brooks P.M., 1988), при пероральном применении у белых мышей ЛД₅₀ равна для бутадiona 430 мг/кг и для индометацина 47 мг/кг. Сопоставляя эти данные, можно заметить, что УБ-421 в 7 раз менее токсичен, чем бутадion и в 64 раза, чем индометацин, а БИК-15 в 4,6 раз менее токсичен, чем бутадion и в 42,5 раз, чем индометацин.

Сравнение этих данных показывает, что изученные нами препараты являются малотоксичными, и в этом отношении имеют большое преимущество перед бутадionом и индометацином.

Длительное (в течение 6 месяцев) введение препаратов УБ-421 и БИК-15 крысам не оказывало отрицательного влияния на картину периферической крови, морфологию внутренних органов, эндокринных желез и различных отделов головного мозга. Важно отметить и то, что препараты не вызывают раздражения и изъязвления со стороны слизистых оболочек пищеварительного тракта, не оказывают эмбриотоксического, тератогенного и канцерогенного действия.

Как известно, большинство современных противовоспалительных препаратов в процессе длительного применения, наряду с лечебным эффектом, очень часто вызывают ряд осложнений, иногда весьма тяжелых.

Из нежелательных явлений, вызываемых ими, наиболее грозным является обострение язв желудка и 12-перстной кишки, образование язв желудка, скрытые и явные желудочно-кишечные кровотечения, гипофункция коры надпочечников, вплоть до их атрофии, угнетение кроветворения, гепатотоксическое и нефротоксическое действия, аллергические реакции различного характера, замедление процессов регенерации и другие (Chong P. et al., 2002; Шостак Н.А. и др., 2003; Каратеев А.Е. и др., 2005).

Как было отмечено выше, УБ-421 и БИК-15 в отличие от многих современных противовоспалительных средств не вызывают раздражения и изъязвления слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта. Более того, в специально проведенных для выяснения этого вопроса экспериментах было установлено, что они в дозах, оказывающих противовоспалительный эффект, обладают выраженным стимулирующим действием на процесс регенерации при нейрорефлекторной модели язв желудка у крыс.

Противоязвенное действие УБ-421 и БИК-15 было отмечено на модели язв желудка, вызванных нейрорефлекторным способом - путем "чрезвычайного" раздражения. Предварительное введение препаратов предупреждало развитие язв у части животных, отмечено резкое снижение степени изъязвления (более чем на 60%), существенно уменьшается также площадь изъязвлений на 65% и индекс Паульса до 2-3 раз, по сравнению с контрольной группой.

Препараты УБ-421 и БИК-15 не оказывают отрицательного влияния на картину периферической крови, в том числе на выработку лейкоцитов.

Следует отметить и теоретическую значимость результатов скрининга производных тиокарбамата и тиомочевины, так как прослеживается определенная зависимость противовоспалительной активности исследуемых соединений от их химической структуры. В частности, соединение УБ-421, полученное взаимодействием парахлорбензоилизотиоцианата с урацилом, проявило наиболее высокую противовоспалительную активность. Видимо, это связано с совокупностью двух тиоамидных групп с остатком урацила, а также присутствием хлора в пара-положении бензоила.

При введении карбоксильной группы в молекулу урацила (соединения УБ-400 и УБ-401), противовоспалительная активность резко снижается до 11,2% и 31,7%, соответственно. Следует отметить, что замена хлора на нитро-группу также приводит к понижению противовоспалительной активности.

Соединение УБ-343 и БИК-116 получены реакцией борнеола с p -NO₂ БИТЦ и 2,4-динитроБИТЦ. УБ-343 проявляет противовоспалительную активность 37,6%, а у БИК-116 противовоспалительная активность, более ярко выражена и равна 66,2%. Отсюда можно заключить, что введение второй нитрогруппы в орто-положении ароматического кольца бензоилизотиоцианатов повышает противовоспалительную активность в 1,8 раза.

Интересная закономерность получается у 1,3-дизамещенных тиомочевин, полученных на основе α -аминокислот. Выявлено, что противовос-

палительная активность галогенсодержащих соединений уменьшается в ряду: $J > Br > Cl$, а в процентном значении это выглядит так: 70,2% (БИК-15) > 61,9% (БИК-39) > 34,8% (УБ-469). Противовоспалительная активность хлорсодержащего соединения тиомочевины (УБ-469) почти одинакова с нитросодержащим соединением тиомочевины (УБ-501).

Аналогичные изменения противовоспалительной активности наблюдаются и в случае соединений, синтезированных реакцией 5-хлор-2-аминопиридина с галоген- и нитрозамещенным бензоилизотиоцианатами. ММ-110, содержащий два атома хлора в положении 2,4 в ароматическом ядре, проявляет наиболее высокую противовоспалительную активность по сравнению с ММ-77, ММ-121.

В целом, как видно из приведенных выше данных, наличие и совокупность тиамидной группы скелета тиомочевины, галогенов в ароматическом ядре, остатка урацила, аминокислот, борнеола приводят к повышению противовоспалительной активности соединений.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, на основании вышеизложенного можно заключить, что новые производные тиокарбамата и тиомочевины обладают низкой токсичностью и высокой противовоспалительной активностью. По широте противовоспалительного действия они значительно превосходят бутадиион и индометацин.

Все это позволяет охарактеризовать производные тиомочевины и тиокарбамата как новые группы нестероидных противовоспалительных препаратов.

Установлено, что механизм противовоспалительного действия препаратов УБ-421 и БИК-15 в определенной мере обусловлен их антагонизмом к простагландинам и другим медиаторам воспаления, снижением активности кининовой системы крови, торможением активности гиалуронидазы, уменьшением сосудистой проницаемости, антиоксидантной активностью, а также связан с активацией коры надпочечников. Кроме противовоспалительного действия им также присущи анальгетическое и жаропонижающее действия (менее выраженные, чем их противовоспалительные свойства), они ослабляют судорожный эффект коразола и кофеина и пролонгируют снотворное действие гексенала, этаминал-натрия и хлоралгидрата, не влияют на уровень артериального давления и на дыхание, адренореактивные, М-холинореактивные структуры и не изменяют депрессорное действие гистамина. Препараты УБ-421 и БИК-15 имеют низкую токсичность, их пероральное введение в дозах более 3000 мг/кг (УБ-421) и более 2000 мг/кг (БИК-15) не вызывает гибели животных. Длительное (в течение 6 месяцев) введение УБ-421 и БИК-15 животным не оказывает отрицательных влияний на картину периферической крови, морфологию внутренних органов и разных отделов головного мозга. Препараты не обладают местнораздражающими свойствами. Не оказывают кумулятивного, эм-

бриотоксического, тератогенного и канцерогенного действий. УБ-421 и БИК-15 не только не вызывают изъязвления слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта, а напротив, препятствуют ее язвенному поражению при стрессе.

Вместе с тем, выявленные нами закономерности связи между химической структурой и противовоспалительной активностью испытанных нами соединений открывают новые перспективы для целенаправленного создания более совершенных противовоспалительных средств в ряду производных тиомочевины и тиокарбамата.

Материалы по экспериментальному изучению противовоспалительных свойств УБ-421 под названием "Тиокарбамин" были переданы в Фармакологический комитет МЗ РУз для получения разрешения на клинические испытания данного препарата (№29/01-12 от 28.04.06 г.). Аналогичные данные будут представлены по препарату БИК-15 для его клинической апробации.

В ы в о д ы

1. Исследованы 20 новых производных тиокарбамата и тиомочевины. Среди испытанных препаратов сравнительно активными по противовоспалительному действию и малотоксичными оказались 1,3-бис (п-хлорбензоил-тиокарбамоил)-урацил и N-(м-йодбензоил)-N¹-метионил-тиомочевина.
2. 1,3-бис (п-хлорбензоил-тиокарбамоил)-урацил и N-(м-йодбензоил)-N¹-метионил-тиомочевина выраженно подавляют воспаление, вызываемое введением различных раздражителей (формалина, серотонина, гистамина, каррагенина, простагландина E₂) и по активности значительно превосходят бутадион и несколько сильнее индометацина.
3. 1,3-бис (п-хлорбензоил-тиокарбамоил)-урацил и N-(м-йодбензоил)-N¹-метионил-тиомочевина оказывают выраженное угнетающее влияние на течение как экссудативной, так и пролиферативной фазы воспаления и в этом отношении они активнее бутадиона и индометацина.
4. 1,3-бис (п-хлорбензоил-тиокарбамоил)-урацил и N-(м-йодбензоил)-N¹-метионил-тиомочевина, как при профилактическом, так и при лечебном введении оказывают выраженное положительное действие на течение "адьювантного артрита" и в этом отношении превосходят бутадион и индометацин.
5. Механизм противовоспалительного действия 1,3-бис (п-хлорбензоил-тиокарбамоил)-урацила и N-(м-йодбензоил)-N¹-метионил-тиомочевины является сложным и обусловлен их антагонизмом к медиаторам воспаления, способностью понижать повышенную проницаемость капилляров, подавлять активность кининовой системы крови и фермента гиалуронидазы, снижать интенсивность перекисного окисления липидов и повышать активность ферментов антиоксидантной системы, и связан с корой надпочечников.
6. 1,3-бис (п-хлорбензоил-тиокарбамоил)-урацил и N-(м-йодбензоил)-N¹-

метионил-тиомочевина обладают и некоторыми жаропонижающими и анальгетическими свойствами, однако, они менее выражены, чем их противовоспалительный эффект.

7. 1,3-бис (п-хлорбензоил-тиокарбамоил)-урацил и N-(м-йодбензоил) -N¹-метионил-тиомочевина в дозах, проявляющих противовоспалительный эффект, оказывают выраженное позитивное действие при экспериментальной язве желудка, вызванной иммобилизацией, что следует рассматривать как преимущество их перед некоторыми известными противовоспалительными средствами.
8. 1,3-бис (п-хлорбензоил-тиокарбамоил)-урацил и N-(м-йодбензоил)-N¹-метионил-тиомочевина в дозах, проявляющих противовоспалительный эффект, не оказывают существенного влияния на вегетативную иннервацию, артериальное давление и дыхание.
9. 1,3-бис (п-хлорбензоил-тиокарбамоил)-урацил и N-(м-йодбензоил)-N¹-метионил-тиомочевина обладают низкой токсичностью и имеют значительную широту терапевтического действия. При длительном применении (в течение 6-месяцев) не оказывают отрицательного влияния на состав периферической крови и морфологию различных органов и тканей.
10. 1,3 бис (п-хлорбензоил-тиокарбамоил)-урацил и N-(м-йодбензоил)-N¹-метионил-тиомочевина не оказывают местнораздражающего, эмбриотоксического, тератогенного и канцерогенного действий.

Практические рекомендации

1. Материалы по экспериментальному изучению 1,3-бис (п-хлорбензоил-тиокарбамоил)-урацил (УБ-421) представлены в Фармакологический комитет Министерства здравоохранения Республики Узбекистан для рассмотрения возможности проведения его клинической апробации (№29/01-12 от 28.04.06 г) в качестве высокоэффективного и малотоксичного противовоспалительного препарата «Тиокарбамин» для перорального применения в виде таблеток. Аналогичные данные будут представлены по препарату БИК-15 для его клинической апробации.
2. Выявленные связи между противовоспалительной активностью и химической структурой в изученных нами рядах соединений используются для целенаправленного создания более совершенных препаратов среди производных тиокарбамата и тиомочевины.
3. Полученные результаты относительно производных тиокарбамата и тиомочевины, являющихся новой группой противовоспалительных препаратов, могут быть использованы в учебном процессе в медицинских и фармацевтического ВУЗов по соответствующему разделу фармакологии.

СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

I. В научных журналах:

1. Балтабаев У.А., Шукурллаев К.Ш. Тиомочевина ва тиокарбамат хосилаларининг яллигланишга карши фаоллиги // Узбекистон тиббиёт журна-
нали.-1998.-№6.- Б.95-98.
2. Шукурллаев К.Ш., Алламов Э.Р., Изучение противовоспалительных
свойств нового производного тиомочевины // Вестник КК отд. АН
РУз.- 1999.- №3.- С.71-72.
3. Маткаримов О.К., Шукурллаев К.Ш., Исследование противо-
воспалительных свойств нового производного тиокарбамата // Вестник
КК отд. АН РУз.-1999.-№4-5.- С.25-26.
4. Закиров У.Б., Шукурллаев К.Ш., Каршиев Д.Н., Влияние нового произ-
водного тиокарбамата на течение экспериментальных артритов // Про-
блемы биологии и медицины. Сам. отд. АН РУз.-2000.- №2.- С.48-50.
5. Шукурллаев К., Тешабоев Д.Ё., Тиокарбаматнинг янги унумининг ана-
лептиклар ва ухлатувчи воситалар билан узаро таъсири // Патология.
2000.- №2.- С.30-32.
6. Шукурллаев К.Ш. Протизапальні властивості нового похідного тіо-
карбамату // Вісник наукових досліджень.(Украина).- 2001.- №3.- С.
81-84.
7. Закиров У.Б., Шукурллаев К.Ш. Противовоспалительные свойства ново-
го производного тиомочевины // Инфекция, иммунитет и фармаколо-
гия.- 2001.- №2.- С. 79-81.
8. Шукурллаев К.Ш., Закиров У.Б. Изучение влияния нового произ-
водного тиокарбамата на течение экссудативных и пролиферативных
процессов воспаления//Инфекция, иммунитет и фармакология.- 2001.-
№2.- С.96-98.
9. Шукурллаев К.Ш., Урунов Р.Х. Тиокарбамат янги хосиласининг,
анальгетик, антипиретик хоссалари ва меъданинг рефлексор яралари
кечишига таъсирини урганиш // Патология.- 2001.- №4.- С.33-35.
10. Закиров У.Б., Шукурллаев К.Ш., Урунов Р.Х., Алламов Э.Р. Противо-
воспалительная активность нового производного тиокарбамата //
Журн. теоретической и клинической медицины.- 2002.- №1.- С.49-51.
11. Шукурллаев К.Ш. Експериментальне вивчення протизапальних вла-
стивостей N- (М-йодбензоїл)-N-метіоніл тиосечовини // Медична
хімія.(Украина).- 2002.- №1.- С.37-41.
12. Балтабаев У.А., Махсумов А.Г., Закиров У.Б., Бабаев И.Д., Шукурллаев
К. Противовоспалительная активность новых арил- и ароилтиомочевин
// Хим.-фарм. журн.(Москва).- 2002.- №2.- С.24-26.
13. Закиров У.Б., Шукурллаев К.Ш., Урунов Р.Х. Вплив нових похідних
триазолу і тіокарбамату на перебіг нейрорефлекторних виразок шлунка
// Вісник наукових досліджень. (Украина).- 2002.- №1.- С.135-136.

14. Шукруллаев К.Ш. Изучение влияния нового производного тиокарбамата на гистоморфологию органов и тканей у крыс в условиях длительного применения // Илм сарчашмалари журнали.- Урганч.- 2002.- Махсус сон.- С.59-60.
15. Шукурлаев К.Ш. Изучение некоторых сторон механизма противовоспалительного эффекта новых производных тиокарбамата и тиомочевины при адьювантном артрите у крыс // Узбекистон фармацевтик хабарномаси.-2003.- №3.- С.85-88
16. Шукурлаев К.Ш. Скрининговое исследование противовоспалительной активности некоторых производных тиокарбамата и тиомочевины // Проблемы биологии и медицины. Сам. отд. АН РУз.-2004.- №1.- С.88-91.
17. Шукурлаев К.Ш. О механизме противовоспалительного действия производного тиомочевины // Инфекция, иммунитет и фармакология.- 2004.- №1.- С.168-170.
18. Шукурлаев К.Ш. Взаимодействие нового производного тиомочевины со снотворными средствами и аналептиками // Вестник КК отд. АН РУз.- 2004.- №1-2.- С.33-34.
19. Шукурлаев К.Ш., Балтабаев У.А., Махсумов А.Г., Бабаев И.Д. Противовоспалительная активность новых производных тиомочевины // Мед. журн. Узбекистана.- 2004.- №3.- С.154-156.
20. Шукурлаев К., Айзиков М.И., Закиров У.Б. Противовоспалительная, анальгезирующая и жаропонижающая активность нового производного тиомочевины // Фарм. вестник Узбекистана.- 2006.- №1.- С.66-70.

II. Сборники научных трудов

21. Шукурлаев К.Ш., Бекчанов Б.Г., Ахмедов С.К., Мехманов М., Пулатов Х.Х, Матякубова С.У., Джураева К.А. Противовоспалительная активность препаратов - производных тиомочевины // Фармакология физиологически активных веществ. - Ташкент, 1994.- С.112-113.
22. Шукурлаев К.Ш., Бекчанов Б.Б., Ахмедов С.К., Матякубова С.У. Противовоспалительная активность нового производного тиокарбамата // Фармакология физиологически активных веществ.- Ташкент, 1994.- С.110-112.
23. Шукурлаев К.Ш. Исследование противовоспалительных свойств новых производных тиомочевины и тиокарбамата // Экология ва тиббиётнинг долзарб муаммолари.- Урганч, 1999.- Б. 84-86.
24. Шукурлаев К.Ш., Алламов Э.Р., Бекмурадов М.Я. Тиокарбамат янги хосилаларининг яллигланишга карши хоссалари // Экология ва тиббиётнинг долзарб муаммолари.- Урганч, 1999.- Б. 86-87.
25. Шукурлаев К.Ш. Исследование противовоспалительных свойств нового производного тиомочевины // Клиническая хирургия.- Алматы, 1999.- С.113-114.

26. Шукурлаев К.Ш., Закиров У.Б. Влияние нового производного тиокарбамата на экссудативную и пролиферативную фазы воспаления // Клиническая хирургия.- Алматы,1999.- С.117-119.

III. Тезисы:

27. Шукурлаев К.Ш., Мехманов М.С., Бекчанов Б.Г., Исмоилов О.М., Маткаримов К.А. Влияние некоторых новых производных тиомочевина на формалиновое воспаление // Актуальные проблемы современной медицины и вопросы подготовки высококвалифицированных кадров. Мат. Республиканской науч.-практ. конф.- Бухара, 1995.- С.225-226.
28. Шукурлаев К.Ш., Балтабаев У.Б., Балтабаев Ш.М. Изучение противовоспалительного действия некоторых производных тиомочевина и тиокарбамата // Проблемы охраны здоровья матери и ребенка в экологических условиях приаралья. Мат. науч. конференции.- Ургенч, 1995.- С.189.
29. Шукурлаев К.Ш. Тиомочевина ва тиокарбамат хосилаларининг яллигланишга карши хоссаларини урганиш // Тиббиётнинг долзарб муаммолари I-амалий конференция материаллари.- Урганч, 1998.- Б.155.
30. Закиров Узу, Урунов Равшан, Шукурлаев Кадир. Противовоспалительная активность некоторых новых производных тиомочевина, тиокарбамата и триазола // Мат. VI Міжнародного медичного конгресу молодих учених.- Тернопіль (Украина).- 2002.- С.295.
31. Abdullaev A.H., Allabergenov M.U., Zakirov N.U., Mamajanova M.A., Mustanov T.M., Sadikova H.U., Urunov R.H., Shukurullev K./ Antisclerotic, antiulcer, antioxidant activities of some natural compounds and their derivatives // 5th International Symposium on the Chemistry of Natural Compounds.- Tashkent, 2003.- P.43.
32. Шукурлаев К.Ш. Течение «адьювантной болезни» у крыс и пути ее коррекции // Экспериментал ва клиник фармакологиянинг долзарб муаммолари. - Ташкент, 2004.- С.75-76.
33. Шукурлаев К.Ш. Изучение токсичности нового противовоспалительного препарата – производного тиомочевина при длительном применении // Мат. 3-го съезда морфологов. Проблемы биологии и медицины. Сам. отд. АН РУз.- Самарканд, 2004.- №4.- С.123-124.
34. Закиров У.Б., Абдуллаев А.Х., Азимов М.М., Джураева К.А., Закиров Ё.У., Каршиев Д.Н., Содикова Х.У., Шукурлаев К., Юлдашев С.Ж.. Основные итоги и перспективы поиска и изучения новых отечественных лекарственных средств // Ибн-Сино, илмий-амалий халкаро журнал.- Ташкент, 2005.- №1-2.- С.20-21.

IV. Изобретения и рационализаторские предложения

35. Закиров У.Б., Дусчанов Б.А., Шукурлаев К., Закиров А.У., Алламов Э.Р. Противовоспалительное средство // Положительное решение. Гос. патентного ведомства РУз от 24.10.2001 г. на изобретение IDP 2001 0812 / DF.
36. Шукурлаев К., Балтабаев У.А., Закиров А.У. Противовоспалительное средство // Положительное решение. Гос. патентного ведомства РУз от 24.10.2001 г. на изобретение IDP 2001 0813 / DF.
37. Шукурлаев К.Ш., Аминов У.А. Модификация устройства для образования экспериментальных язв желудка // Рац. предложение. Удост. N 13 от 8.02.2002 г., выданное Ургенч. филиал. I-ТашГОСМИ.
38. Шукурлаев К.Ш., Аминов У.А. Модификация водяного плетизмометра для онкометрических измерений // Рац. предложение. Удост. N 16 от 8.02.2002 г., выданное Ургенч. филиал. I-ТашГОСМИ.

РЕЗЮМЕ

диссертации Шукурлаева Кадира на тему «Исследование противовоспалительных свойств производных тиомочевины и тиокарбамата» на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.00.25 - фармакология

Ключевые слова: нестероидные противовоспалительные средства, производные тиокарбамата, производные тиомочевины, 1,3-бис (п-хлорбензоил-тиокарбамоил)-урацил (УБ-421), N-(м-йодбензоил)-N¹-метионил-тиомочевина (БИК-15), бутадион, индометацин, экспериментальные модели воспаления, медиаторы воспаления.

Объект исследования: экспериментальные животные – интактные и с экспериментальными моделями воспаления: 670 белых мышей, 1744 белых крыс, 240 кроликов и 8 кошек.

Цель исследования: изучить противовоспалительные и некоторые другие фармакологические свойства, а также токсичность новых производных тиокарбамата (шифр УБ-421) и тиомочевины (шифр БИК-15), отобранных после скрининговых исследований среди ряда соединений из этой группы и обосновать возможность использования их в условиях клиники.

Методы исследования: фармакологические, токсикологические, биохимические, патофизиологические, гистоморфологические.

Полученные результаты и их новизна: впервые установлено, что среди 20 изученных новых производных тиокарбамата и тиомочевины большинство проявляют существенное противовоспалительное действие на модели формалинового отека. Выявлены некоторые взаимосвязи химического строения с противовоспалительным действием. Доказано, что 1,3-бис (п-хлорбензоил-тиокарбамоил)-урацил (шифр УБ-421), N-(м-йодбензоил)-N¹-метионил-тиомочевина (шифр БИК-15) обладают выра-

женным противовоспалительным действием, подавляя как экссудативную, так и пролиферативную фазы воспаления. По способности подавлять асептические (на различных моделях) и иммунологические (адьювантный) артриты, а также экссудативную и пролиферативную фазы воспаления УБ-421 и БИК-15 превосходят или соответствуют бутадиону и индометацину. Механизм противовоспалительного действия УБ-421 и БИК-15 является сложным и связан с их антагонизмом к медиаторам воспаления (гистамин, серотонин, простагландин, кинины), подавлением повышенной проницаемости сосудов, активности гиалуронидазы, перекисного окисления липидов и связан с корой надпочечников. Препараты УБ-421 и БИК-15 обладают также болеутоляющим и жаропонижающим свойствами, имеют низкую токсичность, не раздражают слизистую пищеварительного тракта и не оказывают эмбриотоксического, тератогенного и канцерогенного действий. Все это позволяет охарактеризовать изученные производные тиомочевины и тиокарбамата как новые перспективные группы нестероидных противовоспалительных препаратов.

Практическая значимость: высокая противовоспалительная активность и весьма низкая токсичность, отсутствие ulcerогенного действия позволяют предложить УБ-421 и БИК-15 для клинического применения в качестве новых нестероидных противовоспалительных средств.

Степень внедрения и экономическая эффективность: Материалы по препарату УБ-421 представлены в Фармакологический комитет МЗ РУз (№29/01-12 от 28.04.06г) для получения разрешения на клинические испытания в качестве нового противовоспалительного средства для перорального применения в виде таблеток. Приоритет проведенных исследований подтвержден 2 патентами РУз.

Область применения: здравоохранение.

**Қодир Шукрлаевнинг «Тиомочевина ва тиокарбамат унумларининг
яллиғланишга қарши хоссаларини текшириш» мавзусидаги диссер-
тация ишига
ХУЛОСА**

Таянч сўзлар: ностероид яллиғланишга қарши воситалар, тиокарбамат унумлари, тиомочевина унумлари, 1,3-бис (п-хлорбензоил-тиокарбамоил)-урацил (УБ-421), N-(м-йодбензоил)-N¹-метионил-тиомочевина (БИК-15), бутадион, индометацин, яллиғланишнинг экспериментал моделлари, яллиғланиш медиаторлари.

Тадқиқот объектлари: интакт ва яллиғланиш моделлари чақирилган ҳайвонлар – 670 та оқ сичқонлар, 1744 оқ каламушлар, 240 та қуёнлар ва 8 та мушуклар.

Тадқиқот мақсади: скрининг (саралаш) йўли билан танлаб олинган тиокарбаматнинг (УБ-421 шифрли) ҳамда тиомочевинанинг (БИК-15 шифрли) унумларининг яллиғланишга қарши, бошқа фармакологик, токсикологик хусусиятларини ўрганиш ва уларни тиббиёт амалиётида ишлатиш мумкинлигини асослаб бериш.

Тадқиқотлар усули: фармакологик, токсикологик, биохимик, патофизиологик, гистоморфологик.

Олинган натижалар ва уларнинг янгилиги: тиокарбамат ва тиомочевинанинг текширувдан ўтказилган 20 та янги унумларини кўпчилиги формалинли яллиғланишга қарши кучли таъсир қилиши, кам захарлилиги, шунингдек уларнинг фармакологик фаоллиги билан кимёвий тузилиш орасида узвий боғланиш борлиги биринчи мартаба аниқланган. Ушбу гуруҳ моддаларининг истиқболли бўлганлари УБ-421 ва БИК-15 - асептик (турли моделларда) ва иммунологик (адъювант) артритларни, ҳамда яллиғланишнинг экссудация ва пролиферация жараёнларини ривожланишини пасайтириш хусусиятлари бўйича ҳозирги вақтда қўлланиб келинаётган бутадииондан кучли ва индометацинга яқиндир. Янги препаратларнинг яллиғланиш медиаторларига (гистамин, серотонин, простогландин, кининлар) антогонизми, томирлар ошиб кетган ўтказувчанлигини, гиалуронидаза ферменти фаоллиги, липидлар перекисли оксидланишининг сусайиши ва буйрак усти безининг пўсток қисми билан боғлиқ. Улар оғрикни қолдирувчи ва истимани пасайтирувчи хусусиятларга ҳам эгадирлар. УБ-421 ва БИК-15 препаратлари жуда кам захарли бўлиб, хазм йўллариининг шиллиқ пардаларини таъсирлантирмайди ва эмбриотоксик, тератоген ва канцероген таъсирлар кўрсатмайди. Бу жиҳатдан улар кўпчилик замонавий препаратлардан ижобий томонга фарқланади. Шуларга асосланиб тиомочевина ва тиокарбаматнинг унумларини ностероид яллиғланишга қарши препаратларнинг янги гуруҳи деб тавсифлаш мумкин.

Амалий аҳамияти: УБ-421 ва БИК-15 яллиғланишга қарши юқори фаоллиги, жуда кам захарлилиги ва ульцероген таъсир кўрсатмаслиги сабабли янги ностероид яллиғланишга қарши восита сифатида тиббиёт амалиётида қўлланилиши мумкин.

УБ-421 препарати бўйича материаллар уни «Тиокарбамин» номи билан таблетка ҳолида янги яллиғланишга қарши восита сифатида қўллашга клиник синовлардан ўтказиш учун ЎзР ССВ Фармакологик қўмитасига топширилди (28.04.06 29/01-12-сонли ҳужжат).

Қўлланилиш соҳаси: соғлиқни сақлаш.

RESUME

Of the thesis of Kadir Shukurlaev «The inquiry of anti-inflammatory properties of thiourea and thiocarbamate derivatives» on the academic degree competition of the Doctor of Medical sciences on the specialty 14.00.25 – pharmacology

Key words: non-steroidal anti-inflammatory drugs, thiocarbamate derivatives, thiourea derivatives, 1,3-bis (n-chlorobenzoil-thiocarbamoil)-uracil (UB-421), N-(m-iodobenzoil)-N¹ – methionil-urea (BIK-15), butadion, indometacin, experimental models of inflammation, inflammation mediators.

Subjects of the inquiry: experimental animals – intact and with experimental models of inflammation: 670 white mice, 1744 white rats, 240 rabbits and 8 cats.

Aim of the inquiry: to study the anti-inflammatory and some other pharmacological properties, toxicity of the new thiocarbamate and thiourea derivatives (codes UB-421 and BIK-15, respectively), selected after the scrinning reseaches among the compounds of this group and to ground the possibility of their using in clinic.

Methods of the inquiry: pharmacological, toxicological, biochemical, patophysiological, histomorphological.

The results achieved and their novelty: first it was ascertained that the majority of the compounds among 20 new thiocarbamate and thiourea derivatives studied showed the considerable anti-inflammatiry action to the experimental model of the formaline oedema. Some correlations between the chemical structure and anti-inflammatory action were revealed. It was proved that 1,3-bis (n-chlorobenzoil-thiocarbamoil)-uracil (UB-421) and N-(m-iodobenzoil)-N¹ – methionil-urea (BIK-15) possessed the considerable anti-inflammatiry properties, supressing both exudative and proliferative phases of inflammation. The suppressing action of UB-421 and BIK-15 to aseptic (on the different models) and immunological (adjuvant) arthritis, to exudative and proliferative phases of inflammation is more or similar to the action of butadion and indometacin. The mechanism of anti-inflammatory action of UB-421 and BIK-15 is complex and bonded with their antagonism to the inflammation mediators (histamine, serotonin, prostaglandin, kinins), and with the suppressing of the vascular hypermeability, hyaluronidase activity, peroxide oxidation of lipids, and with suprarenal glands cortex. UB-421 and BIK-15 preparations show analgesic and antipyretic action, they are low toxic, have no irritation to the mucous membrane of the digestive tract, and no embriotoxic, teratogenic and ulcerogenic action. All these properties characterize thiourea and thiocarbamate derivatives studied as a new perspective group of non-steroidal anti-inflammatory drugs.

Practical value: thanking to the high anti-inflammatory action, low toxicity and the absence of ulcerogenic action, UB-421 and BIK-15 are offered for clinical using as new non-steroidal anti-inflammatory drugs.

Degree of embed and economic efficiency: the documents on the UB-421 preparation have submitted to the Pharmacological Committee of Public Health Ministry of the Republic of Uzbekistan (№29/01-12, 28.04.06) to obtain the permission on the clinical trials as a new non-steroidal anti-inflammatory drug for per oral administration in tablets. The priority of the reseaches studied is confirmed by 2 patents of the Republic of Uzbekistan.

Sphere of usage: Public health care

Автор выражает искреннюю благодарность за оказанную постоянную консультативную помощь и поддержку при выполнении настоящей работы Заслуженному деятелю наук Республики Узбекистан, доктору медицинских наук, профессору Закирову Узу Бакиевичу, доктору медицинских наук Айзикову Моисею Ильичу и доктору медицинских наук, профессору Дусчанову Бахтияру Аллабергеновичу.