

Международный научно-практический журнал для фармацевтов и врачей

РЕЦЕПТ

www.recipe.recipe.by

2017, том 20, № 5

Беларусь

Журнал зарегистрирован
в Министерстве информации
Республики Беларусь
Регистрационное свидетельство № 1220

Учредители:
УП «Профессиональные издания»,
ООО «Искамед», ЗАО «Унифарм»

Адрес редакции:
220049, Минск, ул. Кнорина, 17.
Тел.: +375 (17) 322 16 78,
e-mail: recipe@recipe.by

Директор Евтушенко Л.А.
Заместитель главного редактора Алексеева О.А.
**Руководитель службы рекламы
и маркетинга** Коваль М.А.
Технический редактор Нужин Д.В.

Украина

Журнал зарегистрирован
в Государственной регистрационной
службе Украины
Регистрационное свидетельство КВ № 18183-6983Р

Учредитель:
УП «Профессиональные издания»

Офис в Украине:
ООО «Профессиональные издания. Украина»
04116, Киев, ул. Старокиевская, 10-г, сектор «В»,
офис 201
тел.: +38 (044) 33 88 704, +38 (094) 910 17 04,
e-mail: reklama_id@ukr.net

Подписка

в каталоге РУП «Белпочта» (Беларусь)
индивидуальный индекс 74929,
ведомственный индекс 749292

В электронных каталогах «Газеты и журналы»
на сайтах агентств:
74929 – единый индекс в электронных каталогах
Российской Федерации: ООО «Информнаука»,
ЗАО «МК-Периодика», ООО «Прессинформ»;
Украина: ГП «Пресса»;
Молдова: ГП «Пошта Молдовей»;
Литва: АО «Летувос паштас»;
Германия: Kuschnerov EASTUROBOOKS;
Латвия: ООО «Подписное агентство PKS»;
Болгария: «INDEX»

В Украине подписка оформляется через офис
ООО «Профессиональные издания. Украина»

Электронная версия журнала доступна
на сайте recipe.recipe.by, в Научной электронной
библиотеке elibrary.ru, в базе данных East View,
в электронной библиотечной системе IPRbooks

По вопросам приобретения журнала обращайтесь
в редакцию в Минске
и офис издательства в Киеве

Журнал выходит 1 раз в 2 месяца.
Цена свободная

Подписано в печать: 11.10.2017.
Тираж 1500 экз.
Заказ №

Формат 70x100 1/16. Печать офсетная

Отпечатано в типографии ОДО «Дивимакс»
г. Минск, пр. Независимости, 58, корпус № 17.
Тел.: +375 (017) 233 92 06.
Лиц. № 02330/53 от 03.04.2009
продлена 14.02.2014 № 22 до 03.04.2019

© «Рецепт»

Авторские права защищены. Любое воспроизведение материалов издания возможно только с письменного
разрешения редакции с обязательной ссылкой на источник.

© УП «Профессиональные издания», 2017

© Оформление и дизайн УП «Профессиональные издания», 2017

Беларусь

Украина

Главный редактор Годовальников Г.В.,
к.ф.н.

Редакционная коллегия:

Алексеев Н.А., к.ф.н.,
Воронов Г.Г., к.м.н., доц.,
Гавриленко Л.Н., к.м.н., доц.,
Гурина Н.С., д.б.н., проф.,
Доста Н.И., к.м.н., доц.,
Мушкина О.В., к.ф.н., доц.,
Покачайло Л.И., к.ф.н.,
Сосонкина В.Ф.,
Повелица Э.А., к. м. н.,
Шеряков А.А., к.ф.н.

Редакционный совет:

Богуш Л.С., к.м.н.,
Бузук Г.Н., д.м.н., проф.,
Гореньков В.Ф., д.ф.н., проф.,
Горгун Ю.В., д.м.н., проф.,
Давидовская Е.И., к.м.н., доц.,
Захаренко А.Г., к.м.н., доц.,
Карпов И.А., д.м.н., проф.,
Козловский В.И., д.б. н., доц.,
Лукьянов А.М., д.м.н.,
Макарина-Кибак Л.Э., к.м.н., доц.,
Мрочек А.Г., академик НАН Беларуси, д.м.н., проф.,
Руммо О.О., д.м.н., проф.,
Сытый В.П., д.м.н., проф.,
Хапалюк А.В., д.м.н., проф.

Главный редактор Давтян Л.Л., д.ф.н., проф.
Председатель редакционной коллегии Гудзенко А.П.,
д.ф.н., проф.

Редакционная коллегия:

Альрахаби Х., д.ф.н., проф. (Йемен),
Белоклицкая Г.Ф., д.м.н., проф.,
Бокхуа З., д.ф.н., д.м.н., проф. (Грузия),
Борис Е.Н., д.м.н., проф.,
Войтенко Г.Н., д.м.н., проф.,
Гладух Е.В., д.ф.н., проф.,
Гладышев В.В., д.ф.н., проф.,
Громовик Б.П., д.ф.н., проф.,
Грошовый Т.А., д.ф.н., проф.,
Дашевский А.Н., д.ф.н., доц. (Германия),
Искра Н.И., д.м.н., проф.,
Кечин И.Л., д.м.н., проф.,
Корытнюк Р.С., д.ф.н., проф.,
Мусоев С.М., д.ф.н., проф. (Таджикистан),
Нартов П.В., д.м.н., проф.,
Немченко А.С., д.ф.н., проф.,
Новиков В.П., д.х.н., проф.,
Петюнин А.Г., к.м.н., доц.,
Пономаренко Н.С., д.ф.н., проф.,
Попович В.П., д.ф.н., доц.,
Посылкина О.В., д.ф.н., проф.,
Романенко И.В., д.м.н., проф.,
Тихонов А.И., д.ф.н., проф.,
Трохимчук В.В., д.ф.н., проф.,
Черных В.П., д.ф.н., д.х.н., академик НАН Украины,
Шаламай А.С., к.х.н.,
Шматенко А.П., д.ф.н., проф.,
Ярных Т.Г., д.ф.н., проф.

Рецензируемое издание

Входит в Перечень научных изданий Республики Беларусь для опубликования результатов диссертационных исследований.

Научные статьи, опубликованные в журнале, для украинских соискателей ученых степеней на основании приказа МОНмолодьспорта Украины от 17.10.2012 № 1112 приравниваются к зарубежным публикациям.

Ответственность за точность приведенных фактов, цитат, собственных имен и прочих сведений, а также за разглашение закрытой информации несут авторы.

Редакция может публиковать статьи в порядке обсуждения, не разделяя точки зрения автора

International scientific journal for pharmacists and doctors

RECIPE

RECEPT

www.recipe.recipe.by

2017, volume 20, № 5

Belarus

The journal is registered
in the Ministry of information
of the Republic of Belarus
Registration certificate № 1220

Founder:
UE "Professional Editions",
LLC "Iskamed", JSC "Unipharm"

Address of the editorial office:
220049, Minsk, Knorin str., 17.
Phone: +375 (17) 322 16 78,
e-mail: recipe@recipe.by

Director Evtushenko L.
Deputy editor-in-chief Alekseyeva O.
Head of advertising and marketing Koval M.
Technical editor Nuzhyn D.

Ukraine

The journal is registered
at the State registry of Ukraine
Registration certificate № 18183-6983P

Founder:
UE "Professional Editions"

Representative Office in Ukraine:
LLC "Professional Editions. Ukraine"
04116, Kyiv, Starokievskaya str., 10-g, sector "B",
office 201
phone: +38 (044) 33 88 704, +38 (094) 910 17 04,
e-mail: reklama_id@ukr.net

Subscription:

Belarus:
in the Republican unitary enterprise "Belposhta"
individual index – 74929,
departmental index – 749292.
Index **74929** in the electronic catalogs
Russian Federation: Informnauka LLC,
MK-Periodica CJSC, Pressinform LLC;
Ukraine: Pressa SE;
Moldova: Posta Moldovei SE;
Lithuania: Lietuvos pastas JSC;
Germany: Kuschnerov EASTEUROBOOKS;
Latvia: PKS Subscription Agency LLC;
Bulgaria: INDEX

In Ukraine the subscription is made out through office
LLC "Professional Edition. Ukraine"

The electronic version of the journal
is available on recipe.recipe.by,
on the Scientific electronic library elibrary.ru,
in the East View database, in the electronic
library system IPRbooks

Concerning acquisition of the journal address
to the editorial office in Minsk
and office in Kyiv

The frequency of journal is 1 time in 2 months.
The price is not fixed

Sent for the press 11.10.2017.
Circulation is 1500 copies
Order №

Format 70x100 $\frac{1}{16}$, Litho

Printed in printing house ALC "Divimax"
Minsk, Nezavisimosti ave., 58, building № 17.
Phone: +375 (017) 233 92 06.
License № 02330/53 from 03.04.2009
was extended 14.02.2014 № 22 to 03.04.2019

© "Recipe"

Copyright is protected. Any reproduction of materials of the edition is possible only with written
permission of edition with an obligatory reference to the source.

© "Professional Editions" Unitary Enterprise, 2017

© Design and decor of "Professional Editions" Unitary Enterprise, 2017

Belarus

Editor-in-chief Godovalnikov G.,
PhD (pharm.)

Editorial council:

Alekseev N., PhD (pharm.),
Gavrilenko L., PhD (med.), M.D.,
Gurina N., Dr.Sci. (biol.), Prof.,
Dosta N., PhD (med.), M.D.,
Mushkina O., PhD (pharm.), M.D.,
Pokachaylo L., PhD (pharm.),
Povelitsa E., PhD (med.),
Sosonkina V.,
Sheryakov A., PhD (pharm.),
Voronov G., PhD (med.), M.D.

Editorial board:

Bohush L., PhD (med.),
Buzuk G., Dr.Sci. (med.), Prof.,
Gorenkov V., Dr.Sci. (pharm.), Prof.,
Gorgun J., Dr.Sci. (med.), Prof.,
Davidovskaya E., PhD (med.), M.D.,
Karpov I., Dr.Sci. (med.), Prof.,
Kozlovski V., Dr.Sci. (biol.), M.D.,
Khapaliuk A., Dr.Sci. (med.), Prof.,
Lukiyarov A., Dr.Sci. (med.),
Makaryna-Kibak L., PhD (med.), M.D.,
Mrochek A., akkad. of NAS of Belarus, Dr.Sci. (med.), Prof.,
Sytyi V., Dr.Sci. (med.), Prof.,
Rummo O., Dr.Sci. (med.), Prof.,
Zakharenko A., PhD (med.), M.D.

Peer-reviewed edition

The journal is included into a List of scientific publications of the Republic of Belarus for the publication of the results of the dissertation research.

Scientific articles published in the journal for Ukrainian applicants of academic degrees on the basis of the order of Ministry of Education and Science, Youth and Sports of Ukraine from 17.10.2012 № 1112 are equated to foreign publications.

Responsibility for the accuracy of the given facts, quotes, own names and other data, and also for disclosure of the classified information authors bear.

Editorial staff can publish articles as discussion, without sharing the point of view of the author

Ukraine

Editor in chief Davtyan L., Prof., Dr.Sci. (pharm.)
Chairman of the Editorial Council Gudzenko A.,
Prof., Dr.Sci. (pharm.)

Editorial council:

Alrahawi K., Prof., PhD (Yemen),
Biloklytska H., Prof., Full Doctor,
Bokhua Z., Prof., M.D., PhD (Georgia),
Borys O., Prof., Full Doctor,
Chernykh V., Dr.Sci. (pharm., chem.), Akkad. NAS
of Ukraine,
Dashevskiy A., Assoc. Prof., Dr.Sci. (pharm.) (Germany),
Gladishev V., Prof., Dr.Sci. (pharm.),
Gladukh I., Prof., Dr.Sci. (pharm.),
Gromovik B., Prof., Dr.Sci. (pharm.),
Groshoviy T., Prof., Dr.Sci. (pharm.),
Iskra N., Prof., Full Doctor,
Kechin I., Prof., Full Doctor,
Korytniuk R., Prof., Dr.Sci. (pharm.),
Musoev S., Prof., Dr.Sci. (pharm.) (Tajikistan),
Nartov P., Prof., Full Doctor,
Nemchenko A., Prof., Dr.Sci. (pharm.),
Novikov V., Prof., Dr.Sci. (chem.),
Petyunin O., Assoc. Prof., M.D.,
Ponomarenko M., Prof., Dr.Sci. (pharm.),
Popovich V., Assoc. Prof., Dr.Sci. (pharm.),
Posylkina O., Prof., Dr.Sci. (pharm.),
Romanenko I., Prof., Full Doctor,
Shalamay A., PhD (chem.),
Shmatenko O., Prof., Dr.Sci. (pharm.),
Tihonov A., Prof., Dr.Sci. (pharm.),
Trokhymchuk V., Prof., Dr.Sci. (pharm.),
Voitenko G., Prof., Full Doctor,
Yarnikh T., Prof., Dr.Sci. (pharm.)

Дорогие читатели,

50-летний юбилей кафедры урологии Белорусского государственного медицинского университета – это итог большой работы многих людей, который свидетельствует о долгом пути на ниве преподавания и обучения студентов урологии, подготовки кадров высшей квалификации и научных разработок по различным направлениям – от детской урологии до почечной недостаточности и пересадки почки. Материалы республиканской конференции с международным участием, посвященные этому событию, содержат основные результаты работы кафедры по всем направлениям: от организации кафедры до сегодняшнего дня, а также тезисы из других учреждений, позволяющие сориентироваться по тем вопросам, которые сегодня изучаются в республике. Это и воспалительные заболевания, и недержание мочи у женщин, и вопросы детской урологии, доброкачественной гиперплазии предстательной железы и т.п. Знакомство с материалами конференции позволит расширить кругозор урологов, будет полезно врачам смежных специальностей, даст возможность улучшить результаты лечения пациентов с урологическими заболеваниями.

Заведующий кафедрой урологии БГМУ,
профессор
Александр Владимирович Строцкий



Материалы Республиканской научно-практической конференции с международным участием «Актуальные вопросы диагностики и лечения урологических заболеваний, посвященной 50-летию кафедры урологии БГМУ»

Золотой юбилей кафедры урологии БГМУ
Строцкий А.В., Юшко Е.И., Скобеюс И.А.546

Алгоритм прогнозирования вероятности развития рецидивного мегауретера у детей
Юшко Е.И.551

Метаболический синдром и уратный уролитиаз
Гапоненко А.Д., Ниткин Д.М., Ракевич М.В., Гресь А.А., Доста Н.И., Вилюха А.И., Юрага Т.М.556

Новый взгляд на патогенез фолликулярного цистита у детей
Руденко Д.Н., Строцкий А.В., Чуханова К.А.557

Микробиологический мониторинг урологических отделений Минской областной клинической больницы
Ниткин Д.М., Вилюха А.И., Гапоненко А.Д., Васюкевич А.Н., Тарендь Д.Т., Каленчиц Е.А., Будревич А.Е.559

Анализ антибиотикорезистентности госпитальных штаммов *E. coli*

в урологических отделениях учреждений здравоохранения города Минска
Руденко Д.Н., Строцкий А.В., Скобеюс И.А.564

Успешное лечение гангрены Фурнье
Дуб И.Д., Доронин М.В., Курленко Р.Н., Немчанинов С.С.567

Изучение частоты выявления возбудителей инфекций урогенитального тракта у половых партнеров
Костюк С.А., Гаврусев А.А., Полуян О.С., Глинкина Т.В., Руденкова Т.В.569

Диагностика лейкоплакии мочевого пузыря
Кветень А.Г., Будревич А.Е.571

Факторы прогрессии доброкачественной гиперплазии предстательной железы – ретроспективный анализ
Ниткин Д.М., Милошевский П.В., Гресь А.А.576

Кровопотеря при хирургическом лечении доброкачественной гиперплазии предстательной железы больших размеров
Адащик В. Г., Строцкий А. В., Булдык Ю.Т.580

О лечении пациентов с доброкачественной гиперплазией предстательной железы, осложненной камнями мочевого пузыря
Филиппович В.А.582

ТУР доброкачественной гиперплазии предстательной железы у пожилых пациентов <i>Филиппович В.А.</i>584	Результаты симультанной хирургической коррекции генитального пролапса с недержанием мочи при напряжении <i>Нечипоренко А.Н., Нечипоренко Н.А., Юцевич Г.В.</i>607
Трансректальная мультифокальная биопсия предстательной железы. Наш опыт <i>Курленко Р.Н., Дуб И.Д., Доронин М.В., Кудин М.Г., Савицкий В.М.</i>586	Имплантассоциированные осложнения после хирургической коррекции генитального пролапса и стрессового недержания мочи синтетическими протезами <i>Нечипоренко Н.А., Нечипоренко А.Н., Якимович Г.Г., Войтехович А.И.</i>612
Диагностика и лечение гиперактивного мочевого пузыря у женщин <i>Симченко Н.И., Анашкина Е.Е.</i>588	Мочеполовые свищи: причины, диагностика, профилактика <i>Рагузин А.А., Строцкий А.В., Малащицкий Д.А., Образков К.О.</i>616
Непосредственные результаты хирургического лечения 20 пациентов с метастазами рака предстательной железы в позвоночнике <i>Касюк А.А.</i>594	Роль эндоскопической техники в лечении ятрогенных травм мочеточника <i>Рагузин А.А., Строцкий А.В., Бартошик В.В., Образков К.О.</i>618
Непосредственные результаты хирургического лечения 30 пациентов с метастазами рака почки в позвоночнике <i>Касюк А.А.</i>598	Структура стриктурной болезни на современном этапе <i>Образков К.О., Строцкий А.В., Боричев В.Н.</i>619
Эмболизация артериального русла почки как способ лечения рецидивирующей макрогематурии при злокачественном новообразовании почки <i>Дуб И.Д., Доронин М.В., Чибирев А.В., Курленко Р.Н.</i>602	Лапароскопическая экстравезикальная антирефлюксная операция при лечении пузырно-мочеточникового рефлюкса у детей <i>Дубров В.И., Шкутов А.О., Строцкий А.В., Скобеюс И.А.</i>623
Возможности МРТ в оценке генитального пролапса и недержания мочи при напряжении <i>Нечипоренко А.С., Нечипоренко А.Н., Михайлов А.Н., Нечипоренко Н.А.</i>604	

- Результаты однократной эндоскопической коррекции пузырно-мочеточникового рефлюкса у детей
Скобеюс И.А., Дубров В.И., Шкутов А.О., Нестер А.О., Винников М.М.625
- Снижение общей антиоксидантной активности спермоплазмы как фактор развития мужского бесплодия
Ниткин Д.М., Ракевич М.В., Юрага Т.М., Батуревич Л.В.627
- Методика антеградной мошоночной склеротерапии варикоцеле
Филиппович В.А.629
- Оригинальные исследования**
Фармакологическая активность наночастиц меди в условиях модели вызванных грамтрицательными бактериями абсцессов кожи и мягких тканей
Симонов П.В.632
- Антиэкссудативная и анальгетическая активность конъюгатов тетрааминокаликс[4]арена с 2,4-дихлорбензойной кислотой и ибупрофеном
Чаленко Н.Н., Родик Р.В., Чекман И.С., Сыровая А.О., Кальченко В.И.644
- Ингибиторы фосфодиэстеразы в лечении эректильной дисфункции. Когда ожидать максимальную фармакоэффективность от их применения?
Повелица Э.А., Доста Н.И., Ниткин Д.М., Шестерня А.М.653
- Алгоритм выбора тактики лечения болезни Пейрони
Дорошевич Р.В., Доста Н.И.665
- Обзоры и лекции**
Современный взгляд на консервативное лечение болезни Пейрони
Доста Н.И., Дорошевич Р.В.671
- Практические рекомендации по гормональной терапии возрастных нарушений андрогенного статуса у мужчин
Ниткин Д.М.681
- Современные возможности комбинированной терапии симптомов нижних мочевыводящих путей на фоне доброкачественной гиперплазии предстательной железы у мужчин
Касян Г.Р., Коновалов И.В.691
- Актуальные аспекты острого цистита
Ниткин Д.М.702
- Кизил – перспективный вид культивирования в Украине
Колесник Ю.М., Ольшанский С.Н., Гладышев В.В., Корниевский Ю.И.706
- Конгрессы, конференции**
43-й Всемирный конгресс по истории фармации716
- Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения717
- Фармлэнд726

Materials of the "Topical questions of the urological conditions diagnosis and management" Republican Research-to-practice Conference with international participation dedicated the 50th anniversary of BSMU urology department546

Original researches

Pharmacological activity of copper nanoparticles in the model of skin and soft tissue abscesses caused by gram-negative bacteria
Simonov P.632

Antieudative and analgesic activity of conjugates of tetraaminocalix[4]arene with 2,4-dichlorobenzoic acid and ibuprofen
Chalenko N., Rodik R., Chekman I., Syrovaya A., Kalchenko V.644

Inhibitors of phosphodiesterase in the treatment of erectile dysfunction. When can maximum pharmacological efficacy from their use be expected?
Povelitsa E., Dosta N., Nitkin D., Shesternja A.653

Algorithm for choosing the strategy of the treatment of Peyronie's disease
Darashevich R., Dosta N.665

Rewiews and lectures

Modern view on the conservative treatment of Peyronie's disease
Dosta N., Darashevich R.671

Practical recommendations on hormonal therapy of age-related disorders of androgen status in men
Nitkin D.681

Current opportunities for combination treatment of lower urinary tract symptoms due to benign prostatic hyperplasia in men
Kasyan G., Konovalov I.691

Topical aspects of acute cystitis
Nitkin D.702

Dogwood is a perspective species for cultivation in Ukraine
Kolesnik Yu., Olshanskii S., Gladyshev V., Kornievskii Yu.706

Congresses, conferences

43-rd World Congress on Pharmacy History716

Instruction leaflet for medical use of the medicinal product717

Requirements for execution of research articles provided by the authors for release725

Pharmland726

Чаленко Н.Н.¹, Родик Р.В.², Чекман И.С.³, Сырочая А.О.¹, Кальченко В.И.²

¹ Харьковский национальный медицинский университет, Харьков, Украина

² Институт органической химии НАН Украины, Киев, Украина

³ Киевский медицинский университет, Киев, Украина

Chalenko N.¹, Rodik R.², Chekman I.³, Syrovaya A.¹, Kalchenko V.²

¹ Kharkiv National Medical University, Kharkiv, Ukraine

² Institute of Organic Chemistry of NAS of Ukraine, Kyiv, Ukraine

³ Kyiv Medical University, Kyiv, Ukraine

Антиэкссудативная и анальгетическая активность конъюгатов тетрааминокаликс[4]арена с 2,4-дихлорбензойной кислотой и ибупрофеном

Antiexudative and analgesic activity of conjugates
of tetraaminocalix[4]arene with 2,4-dichlorobenzoic
acid and ibuprofen

Резюме

Разработан метод получения конъюгатов тетрааминокаликс[4]арена с 2,4-дихлорбензойной кислотой и ибупрофеном, основанный на реакции N-ацилирования тетрааминотетрапропоксикаликс[4]арена 2,4-дихлорбензойной и 2-(4-изобутилфенил) пропионовой кислотами. Представлены результаты экспериментальных исследований полученных конъюгатов.

Ключевые слова: синтез каликсаренов, изучение антиэкссудативной и анальгетической активности, 2,4-дихлорбензойная кислота, ибупрофен.

Abstract

Basing on the N-acylation of tetraaminotetrapropoxycalix[4]arene with 2,4-dichlorobenzoic and 2-(4-isobutylphenyl) propionic acids was developed a method of the preparation of tetraaminocalix[4]arene conjugates with 2,4-dichlorobenzoic acid and ibuprofen. The results of experimental studies of obtained conjugates are presented.

Keywords: synthesis of calixarenes, study of antiexudative and analgesic activity, 2,4-dichlorobenzoic acid, ibuprofen.

■ ВВЕДЕНИЕ

Нестероидные противовоспалительные средства (НПВС) представляют собой многочисленную группу различных по химическому строению лекарственных препаратов, обладающих противовоспалительным, обезболивающим, жаропонижающим эффектами. НПВС успешно применяются в медицинской практике для лечения широкого спектра заболеваний, сопровождающихся воспалением, болью, температурой. Арсенал НПВС постоянно пополняется новыми препаратами, сочетающими в себе высокую эффективность, хорошую переносимость и минимальное количество побочных эффектов. Несмотря на то, что в настоящее время известно значительное количество НПВС различного химического строения, поиск новых препаратов этой группы постоянно продолжается. Это связано с потребностью в препаратах, имеющих как оптимальное соотношение обезболивающего и противовоспалительного действий, так и высокую степень безопасности [1]. Кроме того, в фармацевтической практике имеют место комбинированные лекарственные средства, интерес к которым постоянно растет.

Ибупрофен является НПВС, в основе механизма действия которого существенную роль играет ингибирование биосинтеза простагландинов E и F как на центральном, так и на периферическом уровне. Есть данные о стимулирующем влиянии ибупрофена на образование эндогенного интерферона и его способности оказывать иммуномодулирующее действие и улучшать показатель неспецифической резистентности организма [2]. Он малотоксичен, не вызывает аллергическое и ulcerогенное действие [3]. В экспериментальных исследованиях установлено, что 2,4-дихлорбензойная кислота и ее калиевая соль (анальбен) [3] проявляет выраженные анальгетические, противовоспалительные, жаропонижающие и гепатопротекторные свойства.

Каликсарены – чащеобразные макроциклические соединения, получаемые путем прецизионной циклоконденсации п-трет-бутилфенола с формальдегидом, широко используются, как молекулярные платформы для дизайна биологически активных соединений. О большом биомедицинском потенциале данных макроциклов свидетельствуют их антибактериальные [4, 5], противораковые [6], противовирусные [7], антитромботические [8] и мембранотропные свойства [9, 10], селективное ингибирование ферментов [11, 12] и их моделирование [13], связывание протеинов в стойкие комплексы [14]. Химическое закрепление фармакофорных групп на каликсареновой платформе во многих случаях приводит к синергетическому (макроциклическому) эффекту, в результате которого значительно возрастает биологическая активность молекулярного конъюгата каликсарен-фармакофор [15].

Фармацевтической практике не известны конъюгаты каликсаренов и НПВС. Поэтому целью исследования был синтез тетраамидотетрапропоксиаликс[4]аренов, содержащих структурные фрагменты известных противовоспалительных и противобольных препаратов: 2,4-дихлорбензойной кислотой [16] и 2-(4-изобутилфенил) пропионовой кислотой (ибупрофеном) [17] (соединения 2a и 2b соответственно) и изучение антиэкссудативной (АА) и анальгетической (АНА) активности полученных конъюгатов (рис. 1).

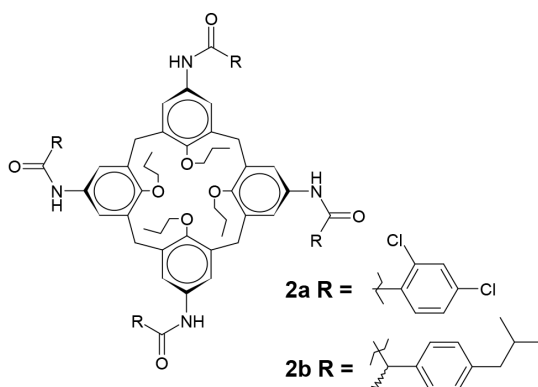


Рис. 1. Структурные формулы конъюгатов тетрааминотetraалкоксикалик[4]арена с 2,4-дихлорбензойной кислотой и ибупрофеном

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Синтез каликсаренов. Конъюгат тетрааминотetraалкоксикалик[4]арена с 2,4-дихлорбензойной кислотой 5,11,17,23-тетра-(2,4-дихлорофенил)карбоксамидо-25,26,27,28-тетрапропоксикалик[4]арен 2a был синтезирован по следующей схеме. К раствору 2,4-дихлорбензойной кислоты (382 мг, 2 ммоль) в ацетонитриле (20 мл) добавили раствор карбонилдимидазола (КДИ) (357 мг, 2,2 ммоль) в ацетонитриле (10 мл). После взаимодействия реагентов (окончание выделения газа), добавили раствор тетрааминокаликсарена 1 (326 мг, 0,5 ммоль) в смеси ДМФА-ацетонитрил (10 мл и 20 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 24 часов при температуре 75 °С в инертной атмосфере аргона до исчезновения тетрааминокаликсарена 1 по данным ТСХ. После упаривания реакционной смеси осадок промыли горячей смесью метанол/вода 4:1 по объему, отфильтровали и кристаллизовали из 2-пропанола. Светло-коричневое кристаллическое вещество: выход 200 мг, 30%, т. пл. 237–239 °С. ЯМР ¹H ((CD₃)₂S=O, 299,94 МГц), δ, м.д.: 0,99 уш. т (12H, O-CH₂-CH₂-CH₃); 1,94 м (8H, O-CH₂-CH₂-CH₃); 3,21 д (J=12,1 Гц, 4H, ArCH_{eq}-Ar); 3,86 уш. т (8H, O-CH₂-CH₂-CH₃); 4,41 д (J=12,1 Гц, 4H, ArCH_{ax}-Ar); 7,16 с (8H, NH-ArH); 7,45 с (J=7,2 Гц, 4H, C(O)-ArH, орто); 7,49 с (J=7,2 Гц, 4H, C(O)-ArH, мета); 7,68 с (4H, C(O)-ArH, мета); 10,15 уш. с (4H, NH-C(O)). ЯМР ¹³C ((CD₃)₂S=O, 125,71 МГц), δ, м.ч.: 10,64; 23,11; 34,41; 77,07; 120,78; 127,64; 129,52; 130,72; 131,70; 133,24; 134,77; 136,23; 153,13; 163,87. Рассчитано для C₆₈H₆₀N₄O₈Cl₈, %: C, 60,73; H, 4,50; N, 4,17; Cl, 21,09. Найдено, %: C, 60,68; H, 4,80; N, 4,31; Cl 21,00.

Конъюгат тетрааминотetraалкоксикалик[4]арена с ибупрофеном 5,11,17,23-тетра(2-(4-изобутилфенил)пропанамидо-25,26,27,28-тетрапропоксикалик[4]арен 2b был синтезирован по следующей схеме. К раствору 2-(4-изобутилфенил)пропионовой кислоты (413 мг, 2 ммоль) в ацетонитриле (20 мл) добавили раствор КДИ (357 мг, 2,2 ммоль) в ацетонитриле (10 мл). После взаимодействия реагентов (окончание выделения газа), добавили раствор тетрааминокаликсарена 1 (326 мг,

0,5 ммоль) в смеси ДМФА – ацетонитрил (10 мл и 20 мл). Реакционную смесь перемешивают в течение 24 часов при температуре 75 °С в инертной атмосфере аргона до исчезновения тетрааминокаликсарена 1 по данным ТСХ. После упаривания реакционной смеси остаток промыли водным метанолом (метанол/вода 4:1 по объему), и очистили колоночной хроматографией (SiO₂, 60–100 мкм, хлороформ/метанол 100:1 по объему). Светло-желтое кристаллическое вещество: выход 250 мг, 35,6%, т. пл. 154–155 °С. ЯМР ¹H (CDCl₃, 299,94 МГц), δ, м.д.: 0,88 уш. д (J=6,5 Гц, 36 н, (CH₃)₂CH, CH₃-CH); 1,45 уш. т (12H, O-CH₂-CH₂-CH₃); 1,82 м (12H, CH₃)₂CH, O-CH₂-CH₂-CH₃); 2,40 уш. д (J=7,14 Гц, 12H, ArCH₂, ArCH); 2,99 м (4H, ArCH_{eq}-Ar; 3,70 уш. т (8H, O-CH₂-CH₂-CH₃); 4,27 д (J=12,33 Гц, 4H, ArCH_{ax}-Ar); 6,36; 6,51; 6,62; 6,74; 6,88 пять с (6H, NH-ArH), 7,06 м (10H, NH-ArH, C(O)-ArH, орто); 7,20 м (8H, C(O)-ArH, мета); 7,72; 7,80; 7,91; 7,97 четыре с (4H, NH-C (O)). ЯМР ¹³C (CDCl₃, 125,71 МГц), δ, м.ч.: 10,23; 19,00; 19,19; 22,24; 23,00; 30,15; 31,09; 39,65; 39,82; 39,98; 40,23; 45,04; 46,92; 47,04; 77,47; 120,47; 120,82; 121,14; 127,29; 129,47; 129,52; 131,66; 131,93; 132,06; 134,87; 134,90; 138,66; 138,88; 140,45; 140,53; 153,21; 153,35; 172,45. Рассчитано для C₉₂H₁₁₆N₄O₈: %: С, 78,60, Н, 8,32, N, 3,98. Найдено, %: С, 77,98, Н, 8,12, N, 3,78.

Изучение *in vivo* биологических эффектов конъюгатов каликсаренов с НПВС. Изучение антиэкссудативной и анальгетической активности было проведено согласно рекомендациям [18]. Перерасчет с доз человека на крыс осуществляли с использованием коэффициента видовой чувствительности по Рыболовлеву Ю.Р. [19]. Антиэкссудативное и противовоспалительное действие вышеуказанных веществ изучалось на белых крысах – самцах с помощью экспериментальной модели формалинового отека. Животные были разделены на 7 групп по 6 животных в каждой группе. Животные 1-й группы являлись контрольной группой. Им однократно перорально внутрижелудочно вводили 3%-ю крахмальную слизь (2 мл на 200 г массы животного). Животным 2-й и 7-й групп однократно перорально внутрижелудочно за 1 час до развития максимального отека вводили в виде взвеси на 3% крахмальной слизи: животным 2-й группы 2,4-дихлорбензойную кислоту (1 мг/кг); животным 3-й группы в тех же условиях вводили тетрааминокаликс[4]арен 1 (1 мг/кг); 4-й группы – конъюгат тетрааминокаликс[4]арена с 2,4-дихлорбензойной кислотой 2a (1 мг/кг); 5-й группы – ибупрофен (6 мг/кг), 6-й группы – конъюгат тетрааминокаликс[4]арена с ибупрофеном 2b из расчета (6 мг/кг), 7-й группы – референс-препарат диклофенак натрия (8 мг/кг).

Отек моделировали с помощью субплантарного введения в заднюю лапу 0,1 мл 2%-го раствора формалина. Объем лапы измеряли с помощью цифрового плетизмометра (ИТС Life Science (США)) до введения препаратов и через 4 часа после моделирующей инъекции формалина.

Увеличение отека выражали в относительных единицах. Процент уменьшения воспаления рассчитывали по формуле:

$$\% \text{ уменьшения отека} = \frac{V_k - V_o}{V_k} \times 100\%,$$

где V_к – объем лапки в контроле минус исходный объем этой лапки до отека;

V_o – объем лапки, которая отекала в опыте, минус исходный объем этой лапки.

Оценку анальгетической активности центрального генеза проводили на приборе измерения порога тактильной чувствительности методом фон Фрея (ИТС Life Science (США)) [20]. Сущность эксперимента заключается в действии наконечником сенсора на заднюю лапу животного в области центральной складки. Отдергивание лапы при этом регистрируется как ответ на раздражение. В данном опыте у животных вызывали асептически-экссудативное воспаление путем субплантарного введения в заднюю лапу 0,1 мл 2%-го раствора флогогена (формалина). Измерения порога тактильной чувствительности боли проводили в условных единицах устройства до и через 4 часа после субплантарного введения флогогена (формалина). Полученные данные пересчитывали в процент активности по формуле [21]:

$$A = \frac{\Delta H_k - \Delta H_o}{\Delta H_k} \times 100\%,$$

где А – активность (%);

ΔH_k – нагрузка на лапку в группе контрольной патологии (мг);

ΔH_o – нагрузка на лапку в опытной группе (мг).

Крысы содержали в условиях вивария согласно правилам гуманного отношения к лабораторным животным. Исследования проводились с соблюдением принципов «Европейской конвенции о защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и научных целей». Полученный материал обрабатывали общепринятыми методами статистического анализа с помощью программ MS Excel и StatGraphics Plus 2.1.

■ РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Тетраамидокаликс[4]арены с остатками 2,4-дихлорбензойной кислоты 2а и 2-(4-изобутилфенил) пропионовой кислоты (ибупрофена) 2b были получены N-ацилированием тетрааминокаликс[4]арена 1 соответствующими кислотами с использованием конденсирующего агента – карбонилдиимидазола (рис. 2). Данный метод позволяет использовать для этой реакции легкодоступные кислоты, минуя стадию получения их хлорангидридов, которые легко гидролизуются на воздухе и не всегда химически стабильны.

Реакцию проводят в смеси ацетонитрила с ДМФА. При взаимодействии кислот с КДИ образуется ацилимидазолиевый аддукт и выделяется углекислый газ. Окончание его выделения является наглядным признаком, по которому судят о том, когда можно добавлять аминокаликсарен 1.

Продукты реакции – тетраамидокаликсарены 2а,б, являются амфифильными соединениями и трудно поддаются очистке методом кристаллизации. Тетраамидокаликсарен 2а с остатками ибупрофена удалось очистить от примесей колоночной хроматографией. Тетраамидокаликсарены 2а,б являются кристаллическими слабоокрашенными веществами растворимыми в широком спектре органических растворителей.

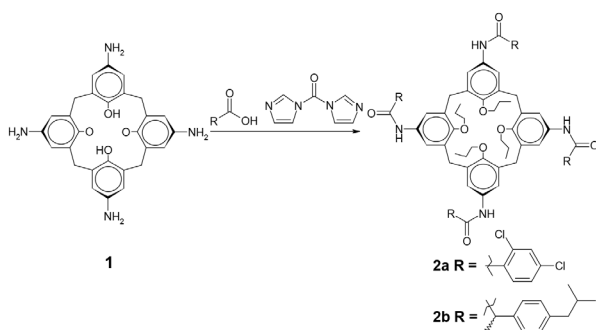


Рис. 2. Схема синтеза тетраамидокалик[4]аренов с остатками 2,4-дихлорбензойной кислоты **2a** и 2-(4-изобутилфенил) пропионовой кислоты (ибупрофена) **2b**

Тетраамиды **2a, b** в растворах находятся в конусообразной конформации (симметрия C_{4v}). Это подтверждается наличием в спектрах ЯМР ^1H двух дублетов спин-спиновой системы АВ аксиальных и экваториальных протонов метиленовых связей макроцикла ArCH_2Ar с разницей химических сдвигов $\delta\Delta$ между H_{ax} и H_{eq} 1,20–1,27 м. д. Молекулярная структура каликсарентетраамида **2a** (рис. 3) была уточнена полуэмпирическими методами оптимизации геометрии. Диэдральные углы между плоскостями ароматических колец и плоскостью, образованной четырьмя метиленовыми спейсерами макроцикла, составляют 19° , 24° , 69° и 71° , что соответствует конформации уплощенного конуса. Расстояние между атомами хлора, находящимися в пара-положениях дистальных ароматических заместителей верхнего обода макроцикла, составляет 1,05 нм и 1,80 нм. Большая площадь гидрофобной молекулярной чаши и наличие 4 амидных групп HNC(O) , способных к образованию устойчивых межмолекулярных водородных связей, указывает на возможность супрамолекулярных взаимодействий наноразмерной молекулы **2a** с протеиновыми структурами биомолекул, которые могут обуславливать биологическую активность.

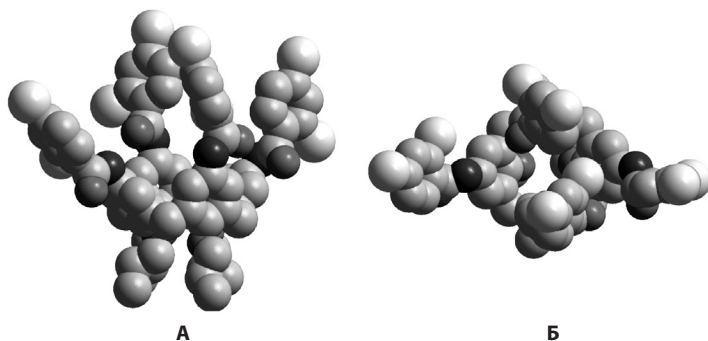


Рис. 3. Молекулярная структура тетраамидокалик[4]арена **2a**. А – вид сбоку, Б – сверху (HyperChem 8, РМЗ, атомы водорода не показаны для четкости)

Исходный тетрааминокаликс[4]арен 1 не проявляет ни антиэкссудативной, ни анальгетической активности. 2,4-дихлорбензойная кислота и ибупрофен способствовали уменьшению отека на 50% и 66% соответственно, в то время как референс-препарат диклофенак натрия на 44%.

Полученные нами конъюгаты действовали по разному. Конъюгат 2a с 2,4-дихлорбензойной кислотой более активен по сравнению с исходным соединением 1 и референс-препаратом (AA 72,2%). В то же время конъюгат 2b с ибупрофеном действует значительно слабее чем 2a (AA 5,5%). Анальгетическая активность 2,4-дихлорбензойной кислоты и ибупрофена составляла 39,2% и 52,74% относительно контроля, а референс-препарата диклофенака натрия – 59,6%.

Конъюгат 2a с 2,4-дихлорбензойной кислотой проявил противоболевую активность 58,37%, что выше 2,4-дихлорбензойной кислоты и сопоставимо с референс-препаратом. Противоболевая активность конъюгата 2b с ибупрофеном оказалась значительно ниже – 9,04%.

Таким образом, полученные нами данные однозначно указывают на антиэкссудативную и анальгетическую эффективность тетрааминокаликс[4]арена 2a с остатками 2,4-дихлорбензойной кислоты.

Таблица 1
Антиэкссудативная активность тетрааминокаликс[4]аренов 2a, b и референс-препаратов

№ группы		Исходный объем лапы	Объем лапы через 4 часа после моделирования отека	Антиэкссудативная активность, %
1	Контроль	0,58±0,012	0,76±0,032	
2	2,4-дихлорбензойная кислота	0,56±0,85	0,65±0,84*.**	50
3	Тетрааминокаликс[4]арен 1	0,57±0,88	0,77±0,86*.**	0
4	Тетрааминокаликс[4]арен 2a	0,54±0,65	0,59±0,75*.**	72,2
5	Ибупрофен	0,58±0,75	0,64±0,84*.**	66
6	Тетрааминокаликс[4]арен 2b	0,56±0,84	0,73±0,55*.**	5,5
7	Диклофенак натрия	0,57±0,3	0,67±0,51	44

Примечания:

* разница статистически достоверна по сравнению с контролем;

** разница статистически достоверна по сравнению с введением диклофенака натрия.

Таблица 2
Анальгетическая активность тетрааминокаликс[4]аренов 2a, b и референс-препаратов

№ группы		Исходная нагрузка на лапу	Нагрузка на лапу через 4 часа после моделирования отека	Анальгетическая активность, %
1	Контроль	33,83±2,26	13,05±1,18	
2	2,4-дихлорбензойная кислота	30,43±1,5	17,8±0,44*.**	39,2
3	Тетрааминокаликс[4]арен 1	39,0±1,09	19,2±1,82*.**	0
4	Тетрааминокаликс[4]арен 2a	36,57±0,59	27,92±0,65*	58,37
5	Ибупрофен	38,72±0,76	28,9±0,74	52,74
6	Тетрааминокаликс[4]арен 2b	39,2±0,85	18,9±0,86	9,04
7	Диклофенак натрия	37,45±0,94	28,93±2,24	59,6

Примечания:

* разница статистически достоверна по сравнению с контролем;

** разница статистически достоверна по сравнению с введением диклофенака натрия.

Результаты изучения антиэкссудативной и анальгетической активности известных веществ и вновь синтезированных конъюгатов 2a,b представлены соответственно в табл. 1. и табл. 2.

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Разработан метод получения наноразмерных конъюгатов каликс[4]арена с 2,4-дихлорбензойной кислотой и ибупрофеном, основанный на реакции N-ацилирования тетрааминотетрапропоксикаликс[4]арена 2,4-дихлорбензойной и 2-(4-изобутилфенил) пропионовой кислотами в присутствии конденсирующего агента карбонилдиимидазола. Экспериментальные исследования полученных конъюгатов на крысах показали высокую антиэкссудативную и анальгетическую активность конъюгата тетрааминотетрапропоксикаликс[4]арена с 2,4-дихлорбензойной кислотой. По антиэкссудативной активности (72,2%) каликсарен 2a значительно превышает референсный препарат. Таким образом, химическое модифицирование наноразмерной молекулярной платформы каликсарена фрагментами известных НПВС является перспективным направлением дизайна противовоспалительных, обезболивающих, жаропонижающих лекарственных средств.

■ ЛИТЕРАТУРА

1. Konovalenko V.N. (ed.) (2013) *Kompendium 2013 – lekarstvennie preparati* [Compendium 2013 – pharmaceutical drugs]. K.: MORION. (in Russian)
2. Sirova G.O., Grabovets'ka E.R., Bachins'kii R.O. (2013) Eksperimental'ne vivchennya spetsifichnoi dii ibuprofenu ta iogo kompozitsii z kofeïnom [Experimental study of ibuprofen specific action and its interaction with caffeine]. *Aktual'ni pitannya farmatsevtichnoi i medichnoi nauki i praktiki*, vol. 1 (11), pp. 34–37.
3. Levitin E. YA., Kabachnii V. I., YAKovleva L. V., Chernih V. P. Pat. №2101011 Rossiiskaya Federatsiya, MKI 6A61 K31/19, 9/20. *Sredstvo, obladayushee anal'geticheskim deistviem №94004615/4*; zayavl. 11.02.94; opubl. 10.01.98., Byul. no 1.
4. Mourer M., Fontanay S., Duval R.E., Regnouf-de-Vains J.-B. (2012) Synthesis, characterization, and biological evaluation as antibacterial agents of water-soluble calix[4]arenes and phenol derivatives incorporating carboxylate groups. *Helv. Chim. Acta*, vol. 95, pp. 1373–1386.
5. Melezhyk I.O., Rodik R.V., Iavorska N.V., Klymchenko A.S., Mely Y., Shepelevych V.V., Skivka L.M., Kalchenko V.I. (2015) Antibacterial properties of tetraalkylammonium and imidazolium tetraalkoxycalix[4]arene derivatives. *Anti-Infective Agents*, vol. 13, pp. 87–94.
6. Dings R.P.M., Chen X., Hellebrekers D.M.E.I., van Eijk L.I., Zhang Y., Hoye T.R., Griffioen A.W., Mayo K.H. (2006) Design of nonpeptidic topomimetics of antiangiogenic proteins with antitumor activities. *J. Natl. Cancer Inst.*, vol. 98, pp. 932–936.
7. Tsou L.K., Dutschman G.E., Gullen E.A., Telpoukhovskai M., Cheng Y.C., Hamilton A.D. (2010) Discovery of a synthetic dual inhibitor of HIV and HCV infection based on a tetrabutoxy-calix[4]arene scaffold. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, vol. 20, pp. 2137–2139.
8. Lugovskoy E.V., Gritsenko P.G., Koshelev T.A., Cherenok S.O., Kalchenko V.I., Komisarenko S.V. (2011) Calix[4]arene methylenebisphosphonic acids as inhibitors of fibrin polymerization. *FEBS Journal*, vol. 278, pp. 1244–1251.

9. Shatursky O.Y., Kasatkina L.A., Rodik R.V., Cherenok S.O., Shkrabak A.A., Veklich T.O., Borisova T.A., Kosterin S.O., Kalchenko V.I. (2014) Anion carrier formation by calix[4]arene-bis-hydroxymethylphosphonic acid in bilayer membranes. *Org. Biomol. Chem.*, vol. 12, pp. 9811–9821.
10. Yoshino N., Satake A., Kobuke Y. (2001) An artificial ion channel formed by a macrocyclic resorcin[4]arene with amphiphilic cholic acid ether groups. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, vol. 40, pp. 457–459.
11. Vovk A., Trush V., Kharchenko S., Tanchuk V., Kalchenko V. (2015) Phosphonate monoesters on thiacalix[4]arene framework as potential inhibitors of protein tyrosine phosphatase 1B. *Org. Biomol. Chem.* doi: 10.1039/C5OB01247C.
12. Vovk A.I., Kalchenko V.I., Cherenok S.A., Kukhar V.P., Muzychka O.V., Lozynsky M.O. (2004) Calix[4]arene methylenebisphosphonic acids as calf intestine alkaline phosphatase inhibitors. *Org. Biomol. Chem.*, vol. 2, pp. 3162–3166.
13. Cacciapaglia R., Casnati A., Mandolini L., Reinhoudt D. N., Salvio R., Sartori A., Ungaro R. (2006) Catalysis of diribonucleoside monophosphate cleavage by water soluble Copper(II) complexes of calix[4]arene based nitrogen ligands. *J. Am. Chem. Soc.*, vol. 128, pp. 12322–12330.
14. Wei Y., McLendon G.L., Hamilton A.D., Case M.A., Purring C.B., Lin Q., Park H.S., Lee C.-S., Yu T. (2001) Disruption of protein-protein interactions: design of a synthetic receptor that blocks the binding of cytochrome c to cytochrome c peroxidase. *Chem. Commun.*, pp. 1580–1581.
15. Veklich T.A., Shkrabak A.A., Slinchenko N.N., Mazur I.I., Rodik R.V., Boyko V.I., Kalchenko V.I., Kosterin S.A. (2014) Calix[4]arene C-90 selectively inhibits Ca^{2+} , Mg^{2+} -ATPase of myometrium cell plasma membrane. *BIOCHEMISTRY (Moscow)*, vol. 79(5), pp. 417–424.
16. Yakovleva L.V. (2004) El' Dilati Kamal' Tufik. Farmakologichne vivchennya novih likars'kih form anal'benu [Pharmacologic study of analben new pharmaceutical forms]. *Visnik farmatsii*, vol. 4(40), pp. 53–55.
17. Molchanov D. (2008) Ibuprofen kak traditsionnii anal'getik: osnovnie sferi primeneniya v nevrologii i aspekti bezopasnosti. Obzor literaturi [Ibuprofen as traditional analgesic: its general field of application in neurology and security aspects]. *Zdorov'ya Ukraini*, vol. 23/1, pp. 46–47.
18. Stefanova O.V. (ed.) (2001) *Doklinichni doslidzhennya likars'kih zasobiv: Metodichni rekomendatsii* [Preclinical studies of the medicinal products: methodological recommendations]. Kiiv. (in Ukrainian)
19. Ribolovlev YU.R., Ribolovlev R.S. (1979) Dozirovanie veschestv dlya mlekopitayuschih po konstantam biologicheskoi aktivnosti [Substance dosage for the mammals on the bioactivity constant]. *Doklady AN SSSR*, vol. 6, pp. 1513–1516.
20. Aydin S., Demir T., Ozturk Y. (1999) Analgesic activity of *Nepeta italica* L. *Phytotherapy Research*, vol. 13, pp. 20–23.
21. Das S., Haldar P.K., Pramanik G. (2011) Evaluation of analgesic and anti-inflammatory activity of *diospyros cordifolia* extract. *J. Tradit. Complement. Altern. Med.*, vol. 1, no 8, pp. 11–14.