

# КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

---

УДК 615.262.2+615.454.1  
DOI: 10.17816/pmj38669-73

## ИЗУЧЕНИЕ РАНОЗАЖИВЛЯЮЩЕГО ДЕЙСТВИЯ 2-(АДАМАНТАН-1-ИЛ)-2-ГИДРАЗИНО-5-ФЕНИЛ-4-ОКСОБУТЕНОВАТА НАТРИЯ

*Н.А. Пулина, А.С. Кузнецов\*, С.В. Чащина*

*Пермская государственная фармацевтическая академия, Россия*

## STUDY OF WOUND-HEALING ACTIVITY OF SODIUM 2-(ADAMANTANE-1-YL)-2-HYDRAZINO-5-PHENYL-4-OXOBUTANOATE

*N.A. Pulina, A.S. Kuznetsov\*, S.V. Chaschina*

*Perm State Pharmaceutical Academy, Russian Federation*

---

**Цель.** Изучить ранозаживляющую активность синтезированного ранее соединения-«лидера»: 2-(адамantan-1-ил)-2-гидразино-5-фенил-4-оксобутената натрия, а также установить возможность его практического применения в лекарственной форме мази.

**Материалы и методы.** Ранее описанным химическим способом синтезировано вещество-«лидер», для которого разработана экспериментальная 5%-ная мазевая композиция на основе водного раствора альгината натрия по правилам изготовления гомогенных мазей. Изучено его влияние на заживление линейных асептических ран кожи белых крыс ранотензиометрическим методом.

**Результаты.** Выявлено, что экспериментальная 5%-ная мазевая композиция с соединением-«лидером» достоверно увеличивает прочность рубца на разрыв, по сравнению с контролем без обработки. Ранозаживляющее действие разработанной модельной мази сопоставимо с эффектом препарата сравнения – мазь «Левомеколь».

**Выводы.** Выбранное вещество-«лидер» в составе модельной 5%-ной гидрофильной мази на основе альгината натрия проявляет выраженную биологическую активность и рекомендуется для дальнейшего изучения в качестве потенциальной фармацевтической субстанции, обладающей комплексным ранозаживляющим и противовоспалительным эффектом.

**Ключевые слова.** Гидразинопроизводные 2,4-диоксобутановых кислот, мазь, ранозаживляющее действие.

---

© Пулина Н.А., Кузнецов А.С., Чащина С.В., 2021

тел. +7 963 873 43 71

e-mail: alexanderiv.88@mail.ru

[Пулина Н.А. – доктор фармацевтических наук, профессор, заведующая кафедрой фармацевтической технологии; Кузнецов А.С. (\*контактное лицо) – кандидат фармацевтических наук, доцент кафедры общей и органической химии; Чащина С.В. – кандидат биологических наук, доцент кафедры физиологии].

© Pulina N.A., Kuznetsov A.S., Chaschina S.V., 2021

tel. +7 963 873 43 71

e-mail: alexanderiv.88@mail.ru

[Pulina N.A. – Doctor of Pharmaceutical Science, Professor, Head of Department of Pharmaceutical Technology; Kuznetsov A.S. (\*contact person) – Candidate of Pharmaceutical Sciences, Associate Professor, Department of General and Organic Chemistry; Chaschina S.V. – Candidate of Biological Sciences, Associate Professor, Department of Physiology].

**Objective.** To study a wound-healing activity of the earlier synthesized ‘compound-leader’ sodium 2-(adamantan-1-yl)-2-hydrazino-5-phenyl-4-oxobutanoate (1), as well as to establish the possibility of its practical application in the ointment dosage form.

**Materials and methods.** The “substance-leader” 1 was synthesized by the chemical methods described earlier. The experimental 5 % ointment composition based on an aqueous solution of sodium alginate was developed in compliance with the rules for preparing homogeneous ointments. Its effect on the healing of linear aseptic skin wounds in white rats was studied by the method of wound-tensiometry.

**Results.** The experimental 5 % ointment composition with compound 1 was found to significantly increase the scar tensile strength compared to control without treatment. The developed model ointment showed wound-healing activity comparable to that of the reference drug (Levomekol ointment).

**Conclusions.** The selected “substance-leader” 1 in the composition of a model 5 % hydrophilic ointment based on sodium alginate exhibits pronounced biological activity and is a candidate for further research as a potential pharmaceutical substance with complex wound-healing and anti-inflammatory property.

**Keywords.** Hydrazine derivatives of 2,4-dioxobutanoic acids, ointment, wound-healing activity.

## ВВЕДЕНИЕ

Известно, что гидразинопроизводные 5-арил-2,4-диоксобутановых кислот, в особенности имеющие в своей структуре адамантильный фрагмент, проявляют высокую биологическую активность в различных фармакологических тестах [1–3]. Выявленные закономерности строения синтезированных соединений и биологического действия на организм животных позволяют продолжить их изучение с целью успешного потенцирования эффектов и получения практически значимых результатов более широкого спектра активности. Например 4-R-2-[(адамantan-1-ил)-2-оксоэтилиден]гидразинил-4-оксобут-2-еноаты натрия, синтез которых показан в работе [4], обладают высокой противомикробной, гемостатической, анальгетической и противовоспалительной активностью вместе с низкой острой токсичностью [2, 4, 5]. Одним из перспективных направлений дальнейшей работы с этой группой веществ является изучение дополнительного фармакологического действия наиболее биологически активных соединений. Представляет несомненный практический интерес исследовать обнаруженное ранее вещество-«лидер» из класса водорастворимых гидразинопроизводных 2,4-диоксобутановых кислот с наиболее высокой анальгетической и

противовоспалительной активностью на его ранозаживляющее действие в составе экспериментальной гидрофильной мазевой композиции.

*Цель исследования* – изучить ранозаживляющую активность синтезированного ранее соединения-«лидера»: 2-(адамantan-1-ил)-2-гидразино-5-фенил-4-оксобутаноата натрия, а также установить возможность его практического применения в лекарственной форме мази.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Объектом исследования являлся синтезированный нами 2-{2-[2-(адамantan-1-ил)-2-оксоэтилиден]гидразинил}-4-оксо-4-фенил-бут-2-еноат натрия (далее – соединение), показавший ранее высокое анальгетическое и противовоспалительное действие. Температуру плавления (разложения) соединения определяли на приборе ПТП-2 (Россия) по методу 1 Государственной Фармакопеи Российской Федерации XIV издания [6]. ИК-спектры записаны на приборе ФСМ-1201 (Россия) в виде пасты в вазелиновом масле. Спектры ЯМР  $^1\text{H}$  данного вещества записаны на приборе Varian Mercury Plus (300 МГц), внутренний стандарт – ГМДС, растворитель ДМСО- $d_6$ .

Модельный образец мази изготавливали на 5%-ной гидрофильной основе, состоящей из порошка альгината натрия и воды очищенной. Альгинатную основу получали путём растворения 2,0 г альгината натрия в 38 мл воды очищенной, нагретой до 60 °С, при постоянном перемешивании. Соединение вводили в мазевую основу в концентрации 5 % по типу раствора. Так, для получения 10,0 г модельной мази, отвешивали 9,5 г альгинатной основы в ступку, растворяли в ней 0,5 г исследуемого вещества и гомогенизировали до образования однородной консистенции по правилам изготовления гомогенных мазей.

Влияние на заживление линейных асептических ран кожи изучали ранотензиометрическим методом [7]. Опыты проводили на белых нелинейных крысах массой 190–270 г. Содержание животных и порядок проведения экспериментов соответствовали правилам надлежащей лабораторной практики и требованиям этических стандартов. В асептических условиях под кратковременным эфирным наркозом фиксировали животное, выстригали шерсть на спине, производили два параллельных разреза кожи до подкожной клетчатки. Раны зашивали рядом узловых швов (шелк № 3) с расстоянием между стежками в 5 мм. Раны животных подопытных групп ежедневно обрабатывали 5%-ной мазью исследуемого вещества. В одной из контрольных групп обработку не производили, в другой контрольной группе раны обрабатывали мазевой альгинатной основой. Препаратом сравнения служила мазь «Левомеколь». В контрольные и опытные группы было включено по три животных, у каждого животного произведено по два разреза, таким образом, в каждой группе было получено по шесть результатов. На седьмые сутки после операции определяли силу разрыва рубца в опытных и контрольных группах с помощью специального прибора, разработанного С.М. Горбуновым и соавт. О ранозаживляющем действии соеди-

нения судили по изменению прочности послеоперационного рубца на разрыв по сравнению с контролем [8].

Результаты ранотензиометрических исследований обработаны статистически с определением критерия Стьюдента на компьютере с помощью лицензионных прикладных программ StatSoft Statistica 8.0. Данные представлены в виде выборочного среднего  $M$ , ошибки среднего  $m$  и достигнутого уровня значимости  $p$ . Минимальный уровень значимости различий принимали соответствующим  $p \leq 0,05$ .

### РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Синтез 2-{2-[2-(адамantan-1-ил)-2-оксоэтилиден]гидразинил}-4-оксо-4-фенилбут-2-еноата натрия, включая исходные производные, осуществляли по методике, описанной в работе [4]. Его структура доказана спектральными характеристиками, а полученные результаты согласуются с литературными данными.

Соединение-«лидер», обладающее высокой анальгетической и противовоспалительной активностью, далее подвергнуто изучению влияния на заживление линейных асептических ран кожи. Результаты представлены в таблице. Для выполнения эксперимента предварительно нами была изготовлена модельная 5%-ная мазь, где в качестве основы использовалась 5%-ная альгинатная (гидрофильная) основа. Так как соединение растворимо в воде, его вводили в мазевую основу по типу раствора с образованием гомогенной мази. В ходе исследования установлено, что альгинатная мазевая основа практически не оказывает ранозаживляющего действия на модели линейной раны (см. таблицу).

Выявлено, что экспериментальная 5%-ная мазевая композиция с соединением достоверно увеличивает прочность рубца на разрыв, по сравнению с контролем без обработки. При этом ранозаживляющее действие

### Характеристика ранозаживляющей активности экспериментальной мазевой композиции

Объект исследования	Сила разрыва рубца, г ( $M \pm m$ )	$p$ по сравнению с контролем
Контроль (без обработки)	489,16 ± 27,39	–
Контроль (мазевая 5%-ная альгинатная основа)	501,67 ± 40,24	0,25
Препарат сравнения (мазь «Левомеколь»)	548,33 ± 24,24	0,05
Модельная 5%-ная мазь (соединение + альгинатная основа)	554,17 ± 39,51	0,05

разработанной нами модельной мази сопоставимо с эффектом препарата сравнения – «Левомеколь». Следует отметить, что в процессе эксперимента по нанесению изучаемой мазевой композиции на рану животных наблюдалось образование альгинатной плёнки по мере высыхания основы, которая удерживала края раны, а также создавала механический барьер, предотвращающий попадание различных мелких частиц на раневую поверхность. Это также способствует ранозаживляющей активности исследованного соединения.

#### Выводы

1. Полученные экспериментальные результаты свидетельствуют о перспективности технологических и фармакологических исследований.

2. Выбранное вещество-«лидер» в составе модельной 5%-ной гидрофильной мази на основе альгината натрия проявляет выраженную биологическую активность и рекомендуется для дальнейшего изучения в качестве потенциальной фармацевтической субстанции, обладающей комплексным ранозаживляющим и противовоспалительным эффектом.

#### Библиографический список

1. Кожухарь В.Ю., Кузнецов А.С., Пулина Н.А., Махмудов Р.Р., Рубцов А.Е. Исследование аналгетической активности новых соединений, содержащих фрагменты морфолина, пиперазина и адамантана. *Совре-*

менные проблемы науки и образования 2015; 3, available at: <http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=17523>.

2. Кузнецов А.С., Дубровина С.С., Пулина Н.А. Противомикробная активность новых производных 4-(гет)арил-4-оксобут-2-еновых кислот. *Фармация* 2018; 4: 40–43.

3. Пулина Н.А., Кузнецов А.С., Краснова А.И., Новикова В.В. Синтез, антимикробная активность и влияние на поведенческие реакции N-замещенных гидразидов 4-арил-2-гидрокси-4-оксобут-2-еновых кислот и их комплексных производных. *Химико-фармацевтический журнал* 2019; 53 (3): 30–34.

4. Пулина Н. А., Кожухарь В.Ю., Кузнецов А.С. Рубцов А.Е., Старкова А.В. Синтез и поиск соединений с гемостатической активностью в ряду производных 4-(гет)арил-4-оксобут-2-еновых кислот. *Известия Академии наук. Серия химическая* 2017; 8: 1497–502.

5. Пулина Н.А., Кузнецов А.С., Чащина С.В. Изучение аналгетической и противовоспалительной активности гидразиноподобных 2,4-диоксобутановых кислот. *Пермский медицинский журнал* 2020; 37(4); 115–119.

6. Государственная фармакопея Российской Федерации Министерства здравоохранения Российской Федерации. XIV изд. М. 2018; 1: 1814.

7. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Часть первая. Под ред. А.Н. Миронова. М.: Гриф и К 2013; 944.

8. Горбунов С.М., Законникова И.В., Абдрахманова Н.Г. Устройство для определения прочности на разрыв заживающих ран. Фармакологическая регуляция регенераторных процессов в эксперименте и клинике. Йошкар-Ола 1979; 100–104.

#### REFERENCES

1. Kozbukhar V.Yu., Kuznetsov A.S., Pulina N.A., Makhmudov R.R., Rubtsov A.E. Study of the analgesic activity of new compounds containing fragments of morpholine, piperazine and adamantane. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya* 2015; 3, available at: <http://www.science-education.ru/ru/article/view?id = 17523> (in Russian).

2. Kuznetsov A.S., Dubrovina S.S., Pulina N.A. Antimicrobial activity of new 4-(het)aryl-4-oxobut-2-enoic acids derivatives. *Pharmacy* 2018; 4: 40–43 (in Russian).

3. Pulina N.A., Kuznetsov A.S., Krasnova A.I., Novikova V.V. Synthesis, antimicrobial activity, and behavioral response effects of n-substituted 4-aryl-2-hydroxy-4-oxobut-2-enoic acid hydrazides and their metal complexes. *Pharmaceutical chemistry journal* 2019; 53 (3): 220–224 (in Russian).

4. Pulina N.A., Kozbukhar V.Yu., Kuznetsov A.S., Starkova A.V., Rubtsov A.E. Synthesis and search for compounds with hemostatic activity in the series of 4-(het)aryl-4-oxobut-2-enoic acid

derivatives. *Russian Chemical Bulletin* 2017; 8: 1497–1502 (in Russian).

5. Pulina N.A., Kuznetsov A.S., Chaschina S.V. Studying of analgesic and anti-inflammatory activity of 2,4-dioxobutanoic acid. *Permskiy meditsinskiy zhurnal* 2020; 37 (4): 115–119 (in Russian).

6. State Pharmacopoeia of the Russian Federation of the Ministry of Health of the Russian Federation. 14<sup>th</sup> ed. Moscow 2018; 1: 1814 (in Russian).

7. Guidelines for conducting preclinical studies of drugs. Part One. Pod red. A.N. Mironova. Moscow: Grif i K 2013; 944 (in Russian).

8. Gorbunov S.M., Zakonnikova I.V., Abdrakhmanova N.G. Device for determining the tensile strength of healing wounds. *Farmakologicheskaja reguljacija regeneratoryh processov v jeksperimente i klinike*. Yoshkar-Ola 1979; 100–104 (in Russian).

**Финансирование.** Исследование не имело спонсорской поддержки.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила: 22.06.2021

Принята: 30.07.2021

Опубликована: 24.12.2021