

Исследование антиэкссудативной активности производных цимарина и эризимины

Б.А.Самура, В.А.Николаев, С.В.Ковалев

Национальный фармацевтический университет
Харьков, Украина

Проведено исследование антиэкссудативной активности 9 впервые синтезированных производных эризимины и цимарина. Установлено, что изучаемые соединения уменьшают отек лапки у крыс в диапазоне от 9,0% до 39,4%. Наибольшую антиэкссудативную активность проявило соединение 3',4'-О-пропилиден-эризимин, которое уменьшало отек лапки на 39,4% ($p < 0,05$) и по противовоспалительному эффекту сопоставимо с действием диклофенака натрия. Производные эризимины и цимарина являются перспективной группой органических веществ для дальнейшего проведения синтеза и фармакологического скрининга с целью создания на их основе лекарственных препаратов, обладающих антиэкссудативной активностью.

Ключевые слова: антиэкссудативная активность, производные эризимины и цимарина.

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время возрос интерес к проблеме лекарственной регуляции воспалительного процесса, что способствовало расширению и углублению исследований патогенеза и патохимии воспаления. Регуляция воспалительного процесса, являющегося ведущим патогенетическим звеном в развитии многих заболеваний различного генеза, продолжает привлекать внимание как исследователей, так и клиницистов. Одной из наиболее важных и сложных задач, стоящих перед врачом-ревматологом, является выбор эффективного и безопасного лечения для больных, страдающих ревматическими заболеваниями [2, 5].

При различных клинических ситуациях для фармакологической коррекции воспалитель-

ного процесса и облегчения страданий больного используются нестероидные противовоспалительные средства (НПВС) [3]. Современные представления о механизме действия НПВС в последние годы значительно расширились. В то время как неселективные НПВС таят угрозу развития язвенного поражения [8, 12] вследствие снижения синтеза гастропротекторных простагландинов, а селективные блокаторы циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2) несут угрозу развития тромботических осложнений, в том числе инфаркта миокарда [4, 6].

В настоящее время из-за широкого применения НПВС в клинической практике гастропатии представляют серьезную медико-социальную проблему [5, 8]. Серьезность прогноза определяется реальной возможностью осложнения язвенного процесса кровотечением или перфорацией, относящихся уже к состояниям, угрожающим жизни с вероятностью летальных исходов, достигающих 26,7% и 28,5% соответственно [3, 16].

У лиц пожилого возраста имеется риск непереносимости НПВС: сопутствующие заболевания и сопутствующая терапия, необходимость сочетания с препаратами, имеющими сходные реакции непереносимости [13].

Применение всех неселективных НПВС ведет к повреждению интерстиция почек. Известно, что при ревматоидном артрите (РА) — заболевании, требующем многолетнего непрерывного использования НПВС, по данным патологоанатомических исследований, частота интерстициального нефрита достигает 100% [9, 15]. Неселективные НПВС во многих случаях оказывают негативное влияние на функцию печени, особенно диклофенак натрия [10, 11].

В связи с побочными эффектами НПВС, ограничивающих их применение у большой группы пациентов, ведется поиск новых фармакологических веществ, обладающих противовоспалительными свойствами [5].

Результаты компьютерного прогноза возможных видов фармакологической активности производных цимарина и эризимина, выполненные нами с помощью программы PASS, а также анализ литературных данных показали высокую вероятность наличия у производных эризимина и цимарина противовоспалительных свойств.

На основании вышеизложенного проведено экспериментальное исследование антиэкссудативной активности производных цимарина и эризимина с целью отбора наиболее эффективных фармакологических веществ.

Целью настоящего исследования было изучение антиэкссудативной активности новых производных эризимина и цимарина.

Работа выполнена в соответствии с планом научно-исследовательских работ Национального фармацевтического университета по проблеме «Фармация» (номер государственной регистрации 01860042142).

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Антиэкссудативный эффект производных цимарина (табл. 1) и эризимина (табл. 2) изучили на модели острого воспалительного отека, вызванного субплантарным введением каррагинена. Опыты проводили на белых крысах линии Вистар обоего пола массой 150-185 г. Исследуемые вещества вводили в дозе 5,0 мг/кг внутривенно за 30 мин. до введения флогенного агента. Контрольным группам вводили дистиллированную воду. Через 30 мин. под апоневроз задней лапки крысы вводили 0,1 мл 1% водной суспензии каррагинена. С помо-

щью онкометра измеряли объем задней лапки у крыс до начала опыта и в момент максимального развития отека — через 4 ч. Антиэкссудативную активность определяли по степени уменьшения экспериментального отека у опытных животных по сравнению с контрольными и выражали в процентах. В качестве препарата сравнения использовали диклофенак натрия ($ED_{50}=8$ мг/кг). Степень угнетения отека рассчитывали по формуле: % угнетения = $(Y_k - Y_o) / Y_k * 100$, где Y_k и Y_o — соответственно объем лапки в контроле и в опыте [1, 7].

При проведении экспериментальных исследований животные находились в стандартных условиях согласно нормам и принципам Директивы Совета ЕС по вопросам защиты хребетных животных, которых используют для экспериментальных и других научных целей [1].

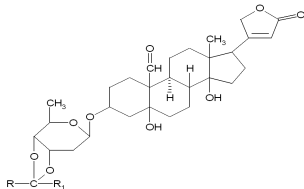
Полученные данные обработаны общепринятыми методами вариационной статистики по критерию Стьюдента с использованием программного обеспечения Windows 2000 и электронных таблиц Excel [7].

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты исследования антиэкссудативной активности производных эризимина и цимарина на модели воспаления лапки у крыс, вызванного каррагиненом, представлены в табл. 3. В механизме провоспалительного эффекта каррагинена в первые 3-4 ч важную роль играют кинины, в более поздний период — протеолитические ферменты (энзимы) и простагландины [18]. Установлено, что среди производных эризимина наибольшую антиэкссудативную активность оказывает соед. 6 — 3',4'-О-пропилден-эризимин, которое в дозе 5 мг/кг уменьшало объем отека задней лапки у крыс на 39,4%

ТАБЛИЦА 1

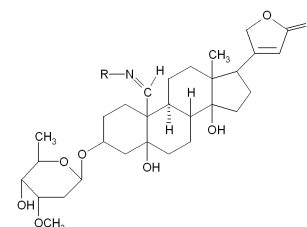
Производные эризимина



№ соединения	R	R ₁
Соед. 1	3-метокси-4-гидроксифенил	Водород
Соед. 2	Метил	Метил
Соед. 3	Фенил	Водород
Соед. 4	Фенилпропен	Водород
Соед. 5	Пропил	Водород
Соед. 6	Этил	Водород

ТАБЛИЦА 2

Производные цимарина



№ соединения	R
Соед. 7	Пиридин-параметилен
Соед. 8	Мочевина
Соед. 9	Этанол

ТАБЛИЦА 3

Антиэкссудативная активность производных эризимины и цимарина

№ соединения	Доза, мг/кг	Объем лапки через 4 ч, мл	% к контролю	Антиэкссудативная активность, %
1	5,0	2,11±0,03*	86,5	13,5
2	5,0	1,76±0,06*	72,1	27,9
3	5,0	1,62±0,04*	66,4	33,6
4	5,0	1,97±0,05*	80,7	19,3
5	5,0	1,50±0,03*	61,5	38,5
6	5,0	1,48±0,03*	60,6	39,4
7	5,0	2,01±0,04*	82,4	27,6
8	5,0	2,22±0,04*	91,0	9,0
9	5,0	1,71±0,05*	70,1	29,9
Диклофенак	8,0	1,31±0,03*	53,7	46,3
Контроль	–	2,44±0,04	100	–

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

($p < 0,05$). Замена этилового радикала (соед. 6) на пропиловый (соед. 5), фенильный (соед. 3), метильный (соед. 2), фенилпропеновый (соед. 4) и 3-метокси-4-гидроксифенильный (соед. 1) приводила к снижению антиэкссудативной активности с 39,4% до 13,5%.

Среди производных цимарина наибольшую антиэкссудативную активность оказывает соединение 9 – этанолиминоцимарин, которое в дозе 5 мг/кг уменьшало объем отека задней лапки у крыс на 29,9% ($p < 0,05$). Замена этанолового радикала (соед. 9) на пиридин-параметиленовый (соед. 7) и мочевины (соед. 8) приводит к снижению антиэкссудативной активности с 29,9% до 9,0%.

Анализируя полученные результаты экспериментального исследования антиэкссудативной активности и компьютерного прогноза возможных видов биологической активности производных эризимины и цимарина, можно предположить, что противовоспалительный эффект реализуется модулированием синтеза ряда цитокинов на фоне их введения – ингибированием экспрессии генов, ответственных за синтез провоспалительных цитокинов (ФНО- α , IL-1 β , IL-6, IL-8), а также усилением экспрессии генов, ответственных за синтез противовоспалительных цитокинов (IL-10) [14, 18].

Таким образом, большинство производных эризимины и цимарина проявляют антиэкссудативную активность и представляют интерес для дальнейшего целенаправленного синтеза и фармакологического скрининга с целью создания на их основе высокоэффективных противовоспалительных препаратов.

ВЫВОДЫ

1. В ряду впервые синтезированных производных эризимины и цимарина наибольшую активность проявил 3,4-О-пропилиден-эризимин, который уменьшал экспериментальный отек лапки у крыс на 39,4%.

2. Производные эризимины и цимарина являются перспективной группой органических соединений для дальнейшего целенаправленного синтеза и фармакологического скрининга с целью создания на их основе эффективных противовоспалительных препаратов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Доклінічні дослідження лікарських засобів / Под ред. О.В.Стефанова. – К.: Авіцена, 2001. – С. 433-443.
2. Каратеев А.Е. НПВС-ассоциированное заболевание желудочно-кишечного тракта при ревматизме в России / А.Е.Каратеев, Н.Н.Коновалова // Клиническая медицина. – 2005. – №5. – С. 33-38.
3. Машковский М.Д. Лекарственные средства / М.Д.Машковский. – 15-е изд., перераб., испр. и доп. – М.: Новая волна, 2009. – 1200 с.
4. Насонов Е.Л. Поражения желудка, связанные с приемом нестероидных противовоспалительных препаратов / Е.Л.Насонов, А.Е.Каратеев // Клиническая медицина. – 2000. – №3. – С. 4-9.
5. Насонов Е.Л. Нестероидные противовоспалительные препараты в ревматологии / Е.Л.Насонов // Лечащий врач. – 2006. – №2. – С. 50-53.
6. Рябкова А. Желудочно-кишечные кровотечения, обусловленные приемом нестероидных противовоспалительных препаратов / А.Рябкова, Н.Шостак, Л.Малярова // Врач. – 2004. – №4. – С. 26-27.

7. Сернов Л.Н. Элементы экспериментальной фармакологии / Л.Н.Сернов, В.В.Гацура. — М.: Медицина, 2000. — С. 308-328.
8. Сороцкая В.Н. Желудочно-кишечные осложнения как одна из причин смерти больных ревматическими заболеваниями / В.Н.Сороцкая, А.Е.Каратеев // Научно-практическая ревматология. — 2005. — №4. — С. 34-37.
9. Чичасова Н.В. Лечение остеоартроза: влияние на хрящевую ткань различных противовоспалительных препаратов / Н.В.Чичасова // Российский медицинский журнал. — 2005.— Т.13, №8. — С. 539-542.
10. РЛС — Энциклопедия лекарств. — 12-е изд., перераб. и доп. / Гл.ред. Г.Л.Вышковский. — М.: РЛС, 2005. — 1440 с.
11. Clegg D.O. Glucosamin, chondroitin sulfate, and the two in combination for painful knee osteoarthritis / D.O.Clegg, D.J.Redha // Engl. J. Med. — 2006. — Vol. 354. — P. 795-808.
12. Deeks J. Efficacy, tolerability, and upper gastrointestinal safety of celecoxib for treatment of osteoarthritis and rheumatoid arthritis: systemic review of randomized controlled trials / J.Deeks, L.A.Smith // Brit. Med. J. — 2002. — Vol. 325. — P. 619-626.
13. Graham D.Y. Visible small-intestinal mucosal injury in chronic NSAID users / D.Y.Graham, A.R.Opekun, F.F.Wilingham, W.A.Qureshi // Clin. Gastroenterol. Hepatol. — 2005. — №3. — P. 55-59.
14. Inflammatory response to acute myocardial infarction augments neointimal hyperplasia after vascular injury in a remote artery/ M.Takaoka, S.Uemura, H.Kawata [et al.] // Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vasc. Biol. — 2006. — №9 (26). — P. 360-365.
15. Maradit-Kremers H. Increased unrecognized coronary heart disease and sudden deaths in rheumatoid arthritis. A population-based cohort study / H.Maradit-Kremers, C.S.Crowson, P.J.Nicola et al. // Arthr. Rheum. — 2005. — Vol. 52. — P. 402-411.
16. Moore R.A. Tolerability and adverse events in clinical trials of celecoxib in osteoarthritis and rheumatoid arthritis: systematic review and meta-analysis of information from company clinical trial reports / R.A.Moore, S.Derry, G.T.Makinson, H.J.McQuay // Arthr. Research and Ther. — 2005. — Vol. 7. — №3. — P. 644-665.
17. Singh G. Gastrointestinal complication of prescription and over-the-counter- nonsteroidal anti-inflammatory drugs: a view from the ARAMIS database / G.Singh // Am. J. Ther. — 2000. — №7. — P. 115-121.
18. Tripathi K.D. Essentials of medical pharmacology. — 5 ed.: Jaypee Brothers Medical publishers (P) LTD, New Delhi, 2004. — 875 p.

Б.А.Самура, В.О.Николаев, С.В.Ковальов.
Дослідження антиексудативної активності похідних цимарину та еризиміну. Харків, Україна.

Ключові слова: антиексудативна активність, похідні еризиміну і цимарину.

Проведено дослідження антиексудативної активності 9 вперше синтезованих похідних еризиміну та цимарину. Встановлено, що досліджувані сполуки зменшують набряк задньої лапки щурів у діапазоні з 9,0% до 39,4%. Найбільшу антиексудативну активність виявила сполука 6 — 3',4'-O-пропіліден-еризимін, яка зменшувала набряк лапки щурів на 39,4% та виявила протизапальну активність на рівні диклофенаку натрію. Похідні еризиміну і цимарину є перспективною групою органічних сполук для проведення синтезу і фармакологічного скринінгу з метою створення на їх основі лікарських препаратів, що володіють антиексудативною активністю.

В.А.Самура, В.А.Николаев, С.В.Ковалеv.
Research of antiinflammatory activity of derivatives of erysimin and cimarin. Kharkiv, Ukraine.

Key words: antiinflammatory activity, derivatives of erysimin and cimarin.

Research of antiinflammatory activity of 9 the first synthesized derivatives of erysimin and cimarin is conducted. It is set that the studied connections diminish the edema of back paw at rats in a range 9,0-39,4%. Most antiinflammatory activity was shown by compound 6 — 3',4'-O-propyliden-erysimin, which diminished the edema of paw on 39,4% and on the rendered effect comparably on an action with diclofenac of sodium. Derivates of erysimin and cimarin are the perspective group of organic compounds for the conducting of synthesis and pharmacological screening with the purpose of creation on their basis drugs with antiinflammatory activity.

Надійшла до редакції 19.11.2009 р.