

О. В. Нікітін, Б. М. Галкін, І. Й. Сейфулліна,
Н. В. Шматкова, Т. О. Філіппова

ПРОТИЗАПАЛЬНА АКТИВНІСТЬ КОМПЛЕКСІВ ГЕРМАНІЮ (IV) З САЛІЦИЛАЛЬГІДРАЗОНАМИ НІТРОБЕНЗОЙНОЇ КИСЛОТИ

Одеський національний університет ім. І. І. Мечникова

Нестероїдні протизапальні засоби (НПЗЗ) посідають одне з перших місць у світі за частотою застосування. Вони використовуються як симптоматичні засоби при найрізноманітніших захворюваннях, а також як засоби патогенетичної лікарської терапії таких хронічних захворювань, як ревматизм, ревматоїдний артрит [1–3]. Усі сучасні НПЗЗ: індометацин, диклофенак-натрій, піроксикам, бутадіон, ацетилсаліцилова кислота тощо — відчутно пригнічують ексудацію, гіпертермію, є ненаркотичними аналгетиками. Проте всі вони виявляють виражену ulcerогенну, гепатотоксичну та нефротоксичну дію [4]. Ці прояви НПЗЗ, як позитивні, так і негативні, є наслідком їх основного механізму дії — впливу на простагландини (ПГ). При тривалому застосуванні сучасних НПЗЗ найчастіше виявляються порушення трофіки слизової оболонки шлунка. Механізм побічної дії НПЗЗ пов'язаний з порушенням метаболізму арахідонової кислоти в бік підсилення утворення лейкотрієнів — продуктів її ліпоксигеназного перетворення. Згідно з сучасними уявленнями, ПГ групи Е забезпечують мікроциркуляцію слизової оболонки, тим самим покращують трофіку, тимчасом як лейкотрієни належать до агресивних факторів. У зв'язку з цим одним з найбільш сучасних підходів при проведенні скринінгу є пошук речовин-інгібіторів ліпоксигеназного шляху перетворення арахідонової кислоти.

Існує припущення, що розуміння ролі координаційних сполук у біосистемах може послужити ключем до створення нових класів ефективних лікарських засобів [5]. Підбираючи метали і ліганди, можна створити речовини з цілеспрямованою специфічною активністю і мінімальною токсичністю. Доведено, що різні сполуки германію мають протизапальні, антибактеріальні, антивірусні, протисудомні та інші властивості [6; 7].

Метою дослідження було вивчення впливу на антиексудативну активність комплексів германію (IV) з саліцилальгідрозонами нітробензойної кислоти ($\text{NO}_2\text{-H}_2\text{L}$), які відрізняються положенням (2-, 3-, 4-) NO_2 -групи у гідразидному фрагменті молекули. Комплекси вперше синтезовані та охарактеризовані нами у роботі [8]. Вибір цих комплексів за об'єкти дослідження обумовлений тим, що біологічна активність сполук однакового якісного складу змінюється залежно від положення функціональних груп, які відповідають за фармакологічну дію.

Матеріали та методи дослідження

Дослідження були проведені на білих безпородних мишах масою 14–22 г на моделях гострих асептичних запалень, індукованих зимозаном [9] та карагеніном [10]. Як НПЗЗ були використані: сполука I — комплекс германію (IV) з саліцилальгідрозоном 2-нітробензойної кислоти ($[\text{Ge}(2\text{-NO}_2\text{-L})_2]$);

2. Increased lipoprotein oxidation in Alzheimer's disease / S. Schippling, A. Kontush, S. Arlt et al. // Free Rad. Biology & Medicine. — 2000. — Vol. 28. — P. 351-360.

3. Influence of vitamin E and C supplementation on lipoprotein oxidation in patients with Alzheimer's disease / A. Kontush, U. Mann, S. Arlt et al. // Free Rad. Biology & Medicine. — 2001. — Vol. 31. — N 3. — P. 345-354.

4. Palmer M. A. Selective increase in lipid peroxidation in the inferior temporal cortex in Alzheimer's disease // Brain Res. — 1994. — Vol. 645. — P. 338-342.

5. Concentrations of α -tocopherol and its quinone derivative in cerebrospinal fluid from patients with vascular dementia of the Binswanger type and Alzheimer type dementia / H. Tohgi, T. Abe, M. Nakanishi et al. // Neurosci. Lett. — 1994. — Vol. 74. — P. 73-76.

6. Vitamin E protects against Alzheimer's amyloid peptide (25-35)-induced changes in neocortical synaptic membrane: lipid structure and composition / T. Koppal, R. Subramaniam, J. Drake et al. // Brain Research. — 1998. — Vol. 786. — P. 270-273.

7. Семенцова Н. А., Щекатоліна С. А., Контуш А. С. Моделювання процесу перекисного окислення ліпідів ліпопротеїнів низької густини // Одес. мед. журнал. — 1998. — Т. 49, № 5. — С. 13-17.

8. Семенцова Н. А., Щекатоліна С. А., Контуш А. С. Аналіз можливостей моделі перекисного окислення ліпідів у ліпопротеїнах низької густини // Там же. — 1998. — Т. 50, № 6. — С. 14-18.

9. Чутливість моделі перекисного окислення ліпопротеїнів низької густини до констант швидкостей реакцій / Н. А. Семенцова, С. А. Щекатоліна, А. С. Контуш та ін. // Там же. — 1999. — Т. 55, № 5. — С. 20-23.

10. Bowry V., Stocker R. Tocopherol-mediated peroxidation. The prooxidant effect of vitamin E on the radical-initiated oxidation of human low-density lipoprotein // J. Am. Chem. Soc. — 1993. — Vol. 115. — P. 6029-6044.

11. Prevention of tocopherol-mediated peroxidation in ubiquinol-10-free human low-density lipoproteins / V. Bowry, D. Mohr, J. Cleary, R. Stocker // J. Biol. Chem. — 1995. — Vol. 270. — P. 5756-5763.

сполука II — комплекс германію (IV) з саліцилальгідрозом 3-нітробензойної кислоти ($[\text{Ge}(3\text{-NO}_2\text{-L})_2]$); сполука III — комплекс германію (IV) з саліцилальгідрозом 4-нітробензойної кислоти ($[\text{Ge}(4\text{-NO}_2\text{-L})_2]$), які вводили одноразово внутрішньошлунково у вигляді водної суспензії, стабілізованої твіном-80, за 1 год до субплантарного введення зимозану дозою 0,05 мл на одну тварину у вигляді 2%-ї суспензії та карагеніну дозою 0,05 мл на одну тварину у вигляді 1%-ї суспензії. Антиексудативну активність досліджуваних речовин при зимозановому набряку

ку визначали за товщиною стоп, яку вимірювали через 0,5; 1; 1,5; 2; 2,5; 3 год після введення зимозану; при карагеніновому набряку — за масою лап, попередньо ампутованих, через 3 год після введення карагеніну.

Отримані результати опрацьовували методами варіаційної статистики з використанням критеріїв Фішера — Стьюдента, застосовуючи програму Excel-2000.

Результати дослідження та їх обговорення

При вивченні протизапальної активності на моделі кара-

генінового набряку сполука I зменшила запальний набряк на 6,8 % порівняно з контролем. Сполука II зменшила набряк на 10 %; сполука III, навпаки, збільшила набряк на 11,4 % порівняно з контролем (рис. 1). Таким чином, при вивченні антиексудативної активності на моделі карагенінового набряку досліджувані речовини значної фармакологічної дії не виявили. Це свідчить про те, що вони не впливають на циклооксигеназний шлях перетворення арахідонової кислоти.

На моделі зимозанового набряку аналіз отриманих результатів свідчить про те, що через 30 хв після введення зимозану досліджувані сполуки суттєвого впливу на антиексудативну активність не виявили (рис. 2). Про це свідчить той факт, що протягом перших 30 хв після введення флогогену відбувається інтенсивне утворення набряку. Через 60 хв сполука I збільшує набряк на 2,6 % порівняно з контролем, а через 90 хв вона призводить до збільшення набряку на 11 %. Через 120 хв величина набряку дослідної групи дорівнює величині набряку контрольної групи. Результати, отримані через 150 хв після введення флогогену, свідчать про невелике зменшення набряку, а через 180 хв набряк збільшується знову порівняно з контролем.

При оцінці результатів, які були отримані при введенні сполуки II, вказують на те, що через 60 хв після введення зимозану спостерігається збільшення набряку на 10,6 %. Через 90 хв величина набряку залишається на тому ж рівні. На відмітці 120 хв спостерігається зменшення набряку на 11,6 %, на відмітці 150 хв — на 14,5 %. Через 180 хв антиексудативна активність становила 27 % порівняно з контролем.

Найбільш виражений антиексудативний ефект виявила сполука III. Так, через 60 хв після введення зимозану від-

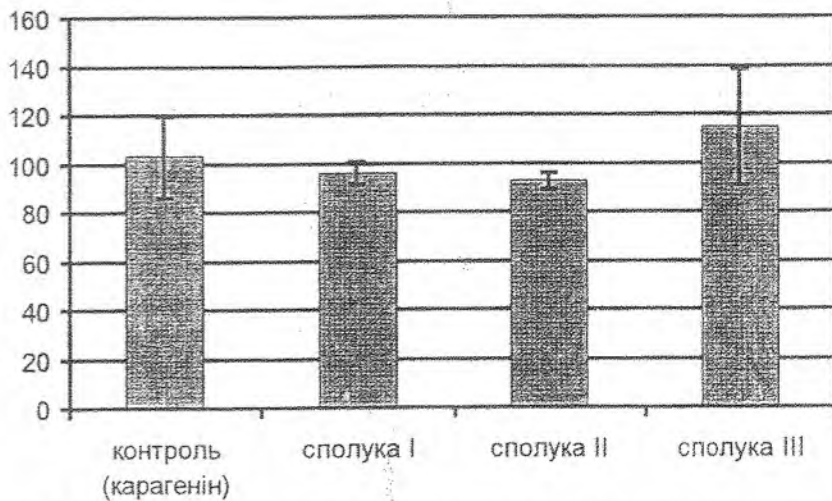


Рис. 1. Антиексудативна активність досліджуваних сполук на моделі карагенінового набряку.
По осі ординат — маса лап, мг

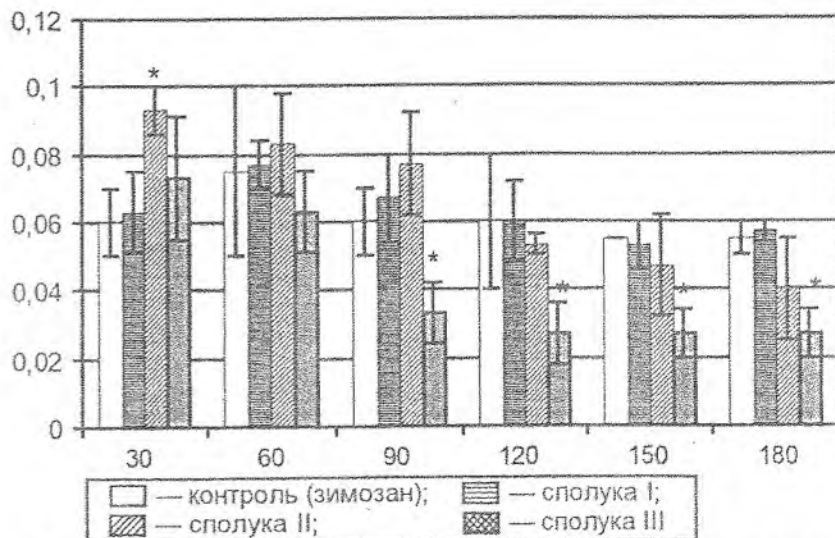


Рис. 2. Антиексудативна активність досліджуваних сполук на моделі зимозанового набряку

Примітка. * — $P < 0,05$ порівняно з контролем.

По осі ординат — товщина лап, мм; по осі абсцис — час, хв.

значається зменшення набряку на 16 %, а через 90 хв — на 45 %. Найбільша антиексудативна активність спостерігалася через 120 хв, яка дорівнювала 55 % порівняно з контролем. На відмітках 150 та 180 хв ця активність зберігалася на тому ж рівні.

Таким чином, при вивченні протизапальної активності сполук германію (IV) з саліцилальгідразоном нітробензойної кислоти на моделі зимозанового набряку були виявлені загальні закономірності. Найбільш виражену протизапальну активність виявила сполука германію (IV) з саліцилальгідразоном 4-нітробензойної кислоти. Це дає підстави припустити, що ця сполука при запальному процесі є інгібітором ліпоксигеназного шляху перетворення арахідонової кислоти. Що ж стосується сполук германію (IV) з саліцилальгідразоном 2- та 3-нітробензойної кислоти, то дані сполуки значного фармакологічного ефекту не вияви-

ли. У зв'язку з цим являє інтерес той факт, що з трьох досліджуваних сполук протизапальну дію виявила сполука, яка містить нітрогрупу в 4-му положенні ($[\text{Ge}(4\text{-NO}_2\text{-L})_2]$).

Висновки

1. Внаслідок досліджень доведено, що біологічна активність сполук однакового якісного складу залежить від положення функціональних груп, які відповідальні за фармакологічну дію.

2. Отримані результати свідчать про доцільність подальшого вивчення сполуки германію (IV) з саліцилальгідразоном 4-нітробензойної кислоти у пошуку потенційних препаратів з протизапальною дією.

ЛІТЕРАТУРА

1. *Базисная и клиническая фармакология* / Под ред. Г. Бертрама Катцунга. — М. — СПб: Бином — Невский Диалект, 1998. — 670 с.

2. *Насонов Е. Л., Лебедева О. В.* // *Новости фармации и медицины.* — 1996. — № 1. — С. 3-9.

3. *Нестероидные обезболивающие противовоспалительные средства: Пер. с англ. и нем.* / Под ред. А. И. Трещинского. — К.: Вища шк., 1996. — 128 с.

4. *Чекман И. С.* Осложнения фармакотерапии. — К.: Здоров'я, 1980. — 235 с.

5. *Кукушкин Ю. Н.* Соединения высшего порядка. — Л.: Химия, 1991. — 110 с.

6. *Биологическая активность германия* / Э. Я. Лукевиц, Т. К. Гар, Л. М. Игнатовия, В. Ф. Мионов. — Рига: Зинатне, 1990. — 191 с.

7. *Pat. 45-216722 Japan (1997).* Organogermanium compounds / Kakimoto N. — С. А. — 1997. — Vol. 48.

8. *Сейфуллина И. И., Шматкова Н. В., Мазела А. В.* Координационные соединения германия (IV) с нитрозамещенными бензоилгидразоном салцилового альдегида // *Координац. химия.* — 2002 — Т. 28, № 1. — С. 17-20.

9. *Gado K., Gigler G.* Zymosan inflammation: A new method suitable for evaluating new anti-inflammatory drugs // *Agents and Actions.* — 1991. — Vol. 32, N 1-2. — P. 119-121.

10. *Яковлева Л. В., Зупанец И. А.* Использование модели каррагенинового отека у мышей при поиске противовоспалительных средств. — Х., 1987. — 6 с. / Харьк. гос. фармац. ин-т. Деп. В УкрНИИНТИ 07.07.87. — № 1908 — УК 87.