

І.Б. Лабенська¹, Л.О. Омелянчик¹, О.А. Бражко¹, М.П. Завгородній¹, Д.В. Лабенський¹

ДОСЛІДЖЕННЯ ПРОТИЗАПАЛЬНОЇ АКТИВНОСТІ N-АЦИЛЬНИХ ПОХІДНИХ S-(2-МЕТИЛХІНОЛІН-4-ІЛ)-L-ЦИСТЕЇНУ

¹Запорізький національний університет,

²Запорізька клінічна лікарня екстренної та швидкої медичної допомоги

Ключові слова: N-ацильні похідні S-(2-метилхінолін-4-іл)-L-цистеїну, протизапальна активність, залежність «структура-дія».

Ключевые слова: N-ацильные производные S-(2-метилхинолин-4-ил)-L-цистеина, противовоспалительная активность, зависимость «структура-действие».

Key words: N-acyl derivatives of S-(2-methylquinoline-4-yl)-L-cysteine, anti-inflammatory activity, dependence «structure-action».

Досліджено протизапальну активність нових N-ацильних похідних S-(2-метилхінолін-4-іл)-L-цистеїну. Встановлено, що ізопропілові естери пригнічують розвиток запалення і перевершують дію препарату порівняння – диклофенаку натрію. Встановлено залежність протизапальної активності від будови сполук.

Исследована противовоспалительная активность новых N-ацильных производных S-(2-метилхинолин-4-ил)-L-цистеина. Установлено, что изопропиловые эфиры останавливают развитие воспаления и превосходят по действию препарат сравнения – диклофенак натрия. Установлена зависимость противовоспалительной активности от строения веществ.

Anti-inflammatory activity of new N-acyl derivatives of S-(2-methyl-quinoline-4-yl)-L-cysteine is investigated. It is established that isopropyl ethers oppress development of inflammation and exceed in activity preparation of comparison – diclofenac sodium. Dependence of anti-inflammatory activity on substance structure is determined.

Запалення є провідним патогенетичним компонентом багатьох захворювань різноманітної етіології, отже його регуляція є актуальною проблемою сучасної медицини [1].

За результатами віртуального скринінгу (PASS) деяким похідним N-ацил-S-(2-метилхінолін-4-іл)-L-цистеїну притаманна протизапальна активність за рахунок інгібування утворення лейкотрієнів, що стимулюють фагоцитарну активність лейкоцитів і, тим самим, сприяють розвитку запального процесу. Тому доцільним було встановити вплив даного ряду сполук на розвиток процесу запалення.

Для отримання принципово нових базових структур відібрані водорозчинні форми сполук (їх натрієві солі та естери), вірогідність наявності активності (Ра) яких знаходиться у межах 0,3–0,5 [2].

Грунтуючись на результатах комп'ютерного прогнозу та даних спеціалізованої літератури [3,4], для продовження пошуку біологічно активних сполук, що мають протизапальну дію в ряду 4-меркаптопохідних хіноліну, в лабораторії біотехнології ФАР Запорізького національного університету синтезовано ряд нових похідних N-ацил-S-(2-метилхінолін-4-іл)-L-цистеїну (рис. 1).

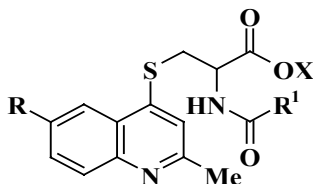


Рис. 1. R = H, MeO, EtO, Br; X = Na, Me; Pr-i; R¹ = ацильна група

МЕТА РОБОТИ

Дослідження протизапальної активності нових похідних N-ацил-S-(2-метилхінолін-4-іл)-L-цистеїну і проведення відбору

сполук-лідерів на підставі оцінки антиексудативного ефекту.

Для скринінгових досліджень сполук вивчали їх вплив на розвиток початкової фази процесу запалення – ексудації. Протизапальну активність досліджуваних сполук вивчали на моделі гострого ексудативного запалення.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Карагеніновий набряк викликали субплантарним введенням 0,1 мл 1% суспензії карагеніну білим щурам лінії Вістар обох статей, отриманих з розплідника інституту фармакології та токсикології АМН України (м. Київ). Дослідження проводили відповідно до національних «Загальних етичних принципів експериментів на тваринах» [5]. За 30 хвилин до введення флогогену, внутрішньоочередово вводили досліджувані речовини. Об'єм лап вимірювали онкометрично (мл) до досліду та через 3 години після введення флогогену. Для уточнення механізму антиексудативної дії за аналогічною схемою застосовували 2% формалін, здатний викликати деструкцію мембранних білків. У якості препарату порівняння використовували розчин диклофенаку натрію в дозі 25 мг/кг [6,7,8]. Кожна група включала 7 тварин.

Антиексудативну активність (%) розраховували за формулою:

$$A = 100\% - \frac{(V_{нд} - V_{зд}) \cdot 100}{(V_{нк} - V_{зк})}$$

де V_{нд} та V_{зд} – об'єм набряклої та здорової стопи в досліді;

V_{нк} та V_{зк} – об'єм набряклої та здорової стопи в контролі.

Результати обробляли статистично з використанням про-

Протизапальна активність N-ацильних похідних S-(2-метилхінолін-4-іл)-L-цистеїну стопи щурів (n=7)

| Номер с полуки | Радикали | | Доза мг/кг | Об'єм стопи (M±m) | | Зміни об'єму стопи | | ПЗА % |
|-----------------------------|----------|------|------------|-------------------|-------------------------------|--------------------|------|-------|
| | R | X | | початковий, мл | після введення карагеніну, мл | в мл | в % | |
| КАРАГЕНІНОВИЙ НАБРЯК | | | | | | | | |
| 1 | H | Pr-i | 22,6 | 1,05±0,7 | 1,55±0,5* | 0,5 | 47,6 | 48* |
| 2 | H | Na | 40 | 1,02±0,7 | 1,8 ±0,7 | 0,78 | 76,4 | 19 |
| 3 | H | Na | 14,4 | 1,10±0,3 | 1,94±0,7 | 0,84 | 76,3 | 13 |
| 4 | Me | Pr-i | 24,9 | 0,97±0,6 | 1,43±0,4* | 0,46 | 47,4 | 52* |
| 5 | Me | Na | 40 | 1,02±0,9 | 1,67±0,3* | 0,65 | 63,7 | 32* |
| 6 | Me | Na | 17,9 | 1,05±0,4 | 1,86±0,2 | 0,81 | 77,1 | 16 |
| 7 | EtO | Na | 40 | 1,0±0,4 | 1,58±0,6* | 0,58 | 58 | 40* |
| 8 | EtO | Me | 40 | 1,0±0,6 | 1,55±0,8* | 0,55 | 55 | 46* |
| 9 | EtO | Na | 17,9 | 1,00±0,6 | 1,76±0,5 | 0,76 | 76 | 21 |
| 10 | Bг | Pr-i | 16,6 | 0,95±0,1 | 1,65±0,3* | 0,70 | 73,7 | 27* |
| 11 | Bг | Na | 14,4 | 0,98±0,2 | 1,95±0,4 | 0,96 | 97,5 | 0 |
| Диклофенак натрію | | | 20 | 0,98±0,5 | 1,52±0,3* | 0,54 | 55,1 | 44* |
| Контроль | | | - | 1,07 ±0,3 | 2,03±0,7 | 0,96 | 89,7 | - |
| ФОРМАЛІНОВИЙ НАБРЯК | | | | | | | | |
| 1 | H | Pr-i | 22,6 | 1,0±0,6 | 1,53±0,2 | 0,53 | 53 | 28 |
| 4 | Me | Pr-i | 24,9 | 1,1±0,4 | 1,50±0,4* | 0,4 | 36,3 | 46* |
| 7 | EtO | Na | 40 | 1,2±0,5 | 1,63±0,5* | 0,43 | 35,8 | 42* |
| 8 | EtO | Me | 40 | 1,1±0,3 | 1,54±0,8* | 0,44 | 40 | 40* |
| Диклофенак натрію | | | 20 | 1,0±0,2 | 1,42±0,3* | 0,42 | 42 | 43* |
| Контроль | | | - | 1,1 ±0,4 | 1,84±0,7 | 0,74 | 67,2 | - |

Примітка. * – P<0,05 у порівнянні з контролем.

грамі Statistica 6.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Встановлено, що похідні N-ацил-S-(2-метилхінолін-4-іл)-L-цистеїну мають виражену антиексудативну активність (табл. 1).

Аналіз даних показав, що в цьому ряді виражену антиексудативну дію проявляють ізопропілові естери. Сполука 4 пригнічує розвиток карагенінового набряку на 52% (p<0,05). Відсутність замісника у шостому положенні хіноліну (сполука 1) практично не зменшує активність. Ефект цих естерів перевершує дію речовини порівняння – диклофенаку натрію (44%).

Введення в шосте положення бром у (сполука 10) призводить до зниження протизапальних властивостей, хоча за результатами комп'ютерного прогнозу очікувалась активність на рівні інших естерів (сполуки 1, 4). Це, імовірно, пов'язано з властивостями бром та з поганою водорозчинністю і, відповідно, біодоступністю сполуки.

Виражену антиексудативну дію виявляє метиловий естер (сполука 8), що викликає пригнічення розвитку карагенінового набряку на 46% (p<0,05) та перевершує дію речовини порівняння. Натрієві солі, незалежно від функціональної групи в шостому положенні (сполуки 5, 7), характеризуються помірною протизапальною активністю, що складає 32% та 40% відповідно (p<0,05).

Відсутність замісника (сполука 2) у даному випадку має більш виражений вплив – активність сполуки значно зменшується.

Модифікація аміногрупи L-цистеїну (сполуки 3, 6, 9, 11) призводить до значного зменшення антиексудативної

активності (складає до 21%). Наявність етоксигрупи у шостому положенні азагетероциклу (сполука 9) дає помірне підвищення протизапального ефекту. При введенні атому бром у шосте положення хінолінового циклу (сполука 11) спостерігається повна відсутність протизапальної активності, що відповідає результатам комп'ютерного про-

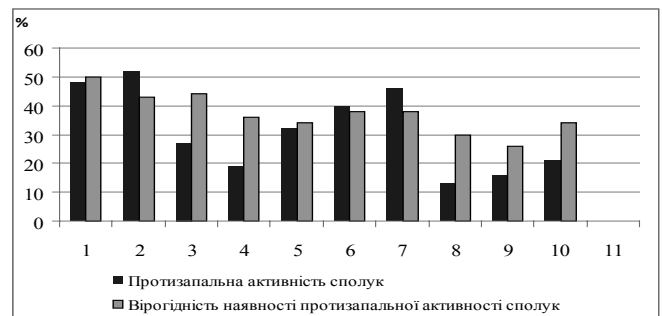


Рис. 2. Порівняльний аналіз комп'ютерного прогнозу та експериментальних даних протизапальної активності N-ацильних похідних S-(2-метилхінолін-4-іл)-L-цистеїну.

гнозу (рис. 2).

Аналіз результатів протизапального впливу сполук на моделі карагенінового набряку дозволив виділити найбільш активні речовини (сполуки 1, 4, 7, 8) для вивчення їх дії при ініціюванні запалення введенням 2% розчину формаліну. Різноманітність природного стимулювання процесу ексудації дозволяє припустити механізм антиексудативної дії речовин, що вивчаються [7]. Отримані результати наведено в таблиці 1. Виразений антиексудативний ефект на



даній моделі виявляє ізопропіловий естер з метоксигрупою в шостому положенні хіноліну (сполука 4).

Відсутність метоксигрупи в шостому положенні хіноліну (сполука 1) знижує антиексудативні властивості.

Значна здатність запобігати деструкції мембран, при-таманна сполукам 7, 8, що проявляється протизапальним ефектом, який становить 42% та 40% відповідно.

Отримані дані свідчать про здатність наведених сполук не тільки впливати на простагландинову фазу карагенінового запалення, але й зупиняти розвиток формалінового набряку.

ВИСНОВКИ

1. Найбільшу антиексудативну активність в ряді N-ацильних похідних S-(2-метилхінолін-4-іл)-L-цистеїну виявляють естери, дія яких знаходиться на рівні та перевершує вплив речовини порівняння – диклофенаку натрію.

2. Вважаємо, що протизапальна активність сполук зумовлена їх здатністю пригнічувати ферменти цикло-оксигеназного шляху метаболізму арахідонової кислоти за рахунок гальмування процесів ВРОЛ та їх мембрано-протекторними властивостями.

3. Отримані результати свідчать про перспективність досліджень у ряді похідних N-ацил-S-(2-метилхінолін-4-іл)-L-цистеїну з метою пошуку ефективних і малотоксичних

протизапальних засобів.

ЛІТЕРАТУРА

1. Basic and Clinical Pharmacology / Edited by Bertram G. Katzung, Eighth edition.- San Francisco: Lange Medical Books, 2001. – 1217 p.
2. *Филимонов Д.А.* Прогноз спектра биологической активности органических соединений / *Д.А. Филимонов, В.В. Поройков* // Российский хим. журнал. – 2006. – Т. L, №2. – С. 66–69.
3. *Омельянчик Л.А.* Синтез, свойства и биологическая активность N- и S-замещенных акридина, хинолина и пиридина: Дис. ... д-ра фарм. наук / *Омельянчик Л.А.* – Запорожье, 1991. – 367 с.
4. *Бражко О.А.* Біологічно активні похідні хіноліну та акридину з азото- та сірковмісними функціональними групами: Автореф. ... д-ра біол. наук / *Бражко О.А.* – Запоріжжя, 2005. – 42 с.
5. Науково-практичні рекомендації з утримання лабораторних тварин та роботи з ними / [Ю.М. Кожемякін, О.С. Хромов, М.А. Філоненко та ін.] – К., 2002. – 155 с.
6. Доклінічні дослідження лікарських засобів / За ред. *О.В. Стефанова.* – К.: ВД «Авіценна», 2001. – С. 433–443.
7. Методические рекомендации по экспериментальному (доклиническому) изучению нестероидных противовоспалительных фармакологических веществ / Под ред. *Трунуса. Ф.П.* – М.: Медицина, 1983. – 11 с.
8. *Лесик Р.Б.* Особливості стратегії спрямованого пошуку біологічно активних сполук на прикладі 4-тіазолідонів та споріднених гетероциклічних систем / *Р.Б. Лесик, Б.С.*

Відомості про авторів:

Лабенська І.Б., ЗНУ.

Омельянчик Л.О., д. фарм. н., професор, зав. каф. хімії, декан біологічного факультету ЗНУ.

Бражко О.А., д. біол. н., професор каф. хімії ЗНУ.

Завгородній М.П., к. біол. н., доцент каф. хімії ЗНУ.

Лабенський Д.В., лікар-кардіореаніматолог, Міська клінічна лікарня екстренної та швидкої медичної допомоги.

Адреса для листування:

Лабенська Ірина Борисівна. 69083, м. Запоріжжя, вул. Музична, буд. 33, кв. 39.

Тел.: (061) 289 12 78, (067) 932 70 85.

E-mail: Labenska@rambler.ru