

АНТИФЛОГИСТИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ АМИДОВ И ЗАМЕЩЕННЫХ ГИДРАЗОНОВ NH-АЦИЛ-5-ЙОДАНТРАНИЛОВОЙ КИСЛОТЫ

Зверева Е. В., Газизова А. Ф., Миронова М. В.
Научные руководители – к.м.н., доц. Рудакова И. П.,
д.ф.н., доц. Курбатов Е. Р.

ФГБОУ ВО «Пермская государственная фармацевтическая академия»
Минздрава России
кафедра физиологии, кафедра фармацевтической химии
г. Пермь

Ключевые слова: воспалительный процесс, субплантарное введение, каррагенин, нимесулид, критерий Стьюдента.

Резюме: целью настоящего исследования явилось изучение антифлогистической активности новых соединений, являющихся амидами (R-бензилиденгидразидами) NH-ацил-5-йодантраниловой кислоты. Изучение проводилось на модели острого воспалительного отека. Наиболее выраженный эффект продемонстрировало соединение ГАФ-1057, которое снижало прирост объема до 20,8%, т.е. в 3,2 раза по сравнению с контрольным результатом.

Resume: research objective was studying of anti-inflammatory activity of the new connections, which are amides (R-benzylidenehydrazides) of NH-acyl-5-iodoanthranilic acid. The study was conducted according to the model of acute inflammatory edema. The most pronounced effect was demonstrated by the ГАФ-1057 compound, which reduced the volume increase to 20.8%, i.e. 3.2 times compared to the control result.

Воспалительный процесс является ведущим патогенетическим звеном многих заболеваний, которые составляют около 80% всей патологии в практике врача любой специальности. Статистические данные свидетельствуют о том, что во всем мире хроническим болевым синдромом страдают миллионы людей. Так, например, по данным ВОЗ известно, что болевые синдромы составляют одну из ведущих причин (от 11,3 до 40 %) обращений к врачу в системе первичной медицинской помощи, а в структуре неврологического приема такие пациенты составляют более половины всех обращений [1]. В связи с этим актуальной задачей настоящего времени является синтез новых противовоспалительных соединений, которые могут найти применение в медицинской практике в качестве лекарственных средств. Согласно литературным данным среди производных йодантраниловой кислоты обнаружены вещества, обладающие противовоспалительной активностью, что делает их весьма перспективным классом химических соединений для синтеза на их основе биологически активных веществ [2].

Целью настоящего исследования было изучение антифлогистической активности новых соединений, являющихся амидами (R-бензилиденгидразидами) NH-ацил-5-йодантраниловой кислоты, синтезированных на кафедре фармацевтической химии Пермской фармацевтической академии.

Противовоспалительную активность определяли на крысах-самцах массой 200-250 г на модели острого воспалительного отека, вызванного субплантарным введением в заднюю лапу крысы 1% водного раствора каррагенина [3]. Исследуемые

вещества вводили перорально в дозе 50 мг/кг. Контрольной группе тем же способом и в том же объеме вводили физиологический раствор. Через час после введения вещества, вызывали острую воспалительную реакцию (отек) субплантарным (под подошвенный апоневроз) введением 0,1 мл 1% раствора каррагинина (сульфатированный полисахарид из ирландского морского мха). Увеличение объема стопы, свидетельствующее о развитии отека, оценивали онкометрически через 3 часа после введения флогогенного агента, то есть на пике формирования отека. Эталонном сравнения был выбран препарат нимесулид. О наличии противовоспалительного действия судили по выраженности торможения воспалительной реакции по отношению к контрольному уровню. Если этот показатель был больше 30%, результат учитывался как положительный. Данные, полученные в ходе эксперимента обрабатывали статистически с использованием критерия Стьюдента при $p \leq 0,05$. Результаты исследования представлены в таблице.

Таблица 1. Противовоспалительная активность амидов (R-бензилиденгидразидов) NH-ацил-5-йодантраниловой кислоты

Соединение	% прироста стопы через 3 ч	% торможения через 3 ч
Контроль	66,1± 6,7	-
Нимесулид	33,9±6,8 $p < 0,05$	48,7
ГАФ-978	36,56±5,1 $p < 0,05$	44,7
ГАФ-1014	30,4±4,5 $p < 0,05$	54,0
ГАФ-1046	55,43±12,5 $p > 0,05$	16,1
ГАФ-1048	56,35±7,9 $p > 0,05$	14,8
ГАФ-1057	20, 8±3,8 $p < 0,05$	68,6
ГАФ-1074	42,7±3,6 $p < 0,05$	35,4
ГАФ-1081	37,4±5,4 $p < 0,05$	43,4
ГАФ-1150	36,3±14,1 $p > 0,05$	45,1
ГАФ-1151	48,5±8,4 $p > 0,05$	26,6
ГАФ-1152	40,0±5,1 $p < 0,05$	39,5
ГАФ-1161	37,1±11,5 $p > 0,05$	43,9
ГАФ-1163	49,6±7,3 $p > 0,05$	24,9
ГАФ-1166	52,0±3, 7	21,3

	$p > 0,05$	
КЛК-841	$46,5 \pm 7,1$	29,7
	$p > 0,05$	

p - достоверность по сравнению с контролем

Ведение флогогенного агента животным вызывало существенное увеличение объема стопы животных к 3-ему часу наблюдения, прирост достигал 66,1% и был принят за контрольную величину.

Использование препарата сравнения нимесулида, который успешно применяется в практической медицине в качестве противовоспалительного средства, показало, что процент нарастания каррагенинового отека статистически достоверно снижается по сравнению с контролем до 33,9%.

Для исследования были выбраны 14 соединений. Профилактическое введение исследуемых соединений вызывало торможение воспалительной реакции по сравнению с контролем на 14,8 – 68,6%. Уменьшение прироста объема стопы в случае использования соединений ГАФ-978, ГАФ-1014, ГАФ-1057, ГАФ-1074, ГАФ-1081, и ГАФ-1152 было статистически достоверным по сравнению с контрольным показателем. Кроме того, противовоспалительная активность этих соединений оказалась сравнима с активностью нимесулида, под влиянием которого уровень торможения отека стопы у крыс составлял 48,7%.

При этом наиболее выраженный эффект продемонстрировало соединение ГАФ-1057, которое снижало прирост объема до 20,8 %, т.е. в 3,2 раза по сравнению с контрольным результатом.

Таким образом, в результате исследования установлено, что среди новых амидов (R-бензилиденгидразидов) NH-ацил-5-йодантраниловой кислоты обнаружены соединения, которые обладают значительной противовоспалительной активностью. Это позволяет рассматривать их как перспективный объект для дальнейшего изучения.

Литература

1. Верлан, Н.В. К вопросу о безопасности нестероидных противовоспалительных препаратов/ Н.В. Верлан // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2012. – N 4. – С. 96-98.
2. Курбатов Е.Р., Курочкин А.В., Коркодинова Л.М., Сыропятов Б.Я., Маркова Л.Н. Синтез и противовоспалительная активность 3,1-бензоксазин-4(3H)-онов и амидов N-ацил-5-йодантраниловых кислот// Хим.-фарм. Журнал. – 2008. – Т.42. - №12. – С.16-18.
3. Миронов, А.Н., Бунатян Н.Д. и др. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств./Миронов А.Н., Бунатян Н.Д и др//Часть первая. — М.: 2012. — 944 с.