

А.Ю. Иванова, О.С. Рашкевич
ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ СВОЙСТВА ПРОИЗВОДНЫХ ХИНОНА
Научный руководитель: канд. мед. наук, доц. А.В. Волчек
Кафедра фармакологии
Белорусский государственный медицинский университет, г. Минск

A.Y. Ivanova, O.S. Rashkevich
ANTI-INFLAMMATORY PROPERTIES OF QINONE DERIVATIVES
Tutor: associate professor A.U. Vauchok
Department of Pharmacology
Belarusian State Medical University, Minsk

Резюме. На модели каррагенинового отека лапы у мышей определили противовоспалительные свойства производных хинона. Установлено, что 1, 4 – пара-бензохинон в дозе 5 мг/кг обладает выраженным противовоспалительным эффектом, снижая острый каррагениновый отек на 42%, тимохинон в дозе 5 мг/кг обладает провоспалительным эффектом на данной модели.

Ключевые слова: воспаление, тимохинон, хиноны, 1, 4 пара-бензохинон, каррагенин.

Resume. On the model of carrageenan paw edema in mice the anti-inflammatory properties of quinone derivatives were determined. It has been established that 1, 4-para-benzoquinone at a dose of 5 mg/kg has a pronounced anti-inflammatory effect, reducing acute carrageenan edema by 42%. Thymoquinone substance at a dose of 5 mg/kg has a pro-inflammatory effect in this model.

Keywords: inflammation, thymoquinone, quinones, 1, 4 para-benzoquinone, carrageenan.

Актуальность. Воспаление представляет собой типовой защитно-приспособительный процесс, возникающий в ответ на действие раздражителя-патогена [1, 2]. По течению данный процесс подразделяется на острый, подострый и хронический периоды. В патогенезе воспалительной реакции выделяют три стадии: альтерацию, экссудацию и пролиферацию. Данные стадии тесно связаны, дополняют друг друга и не имеют четких границ между собой. Динамика воспалительного процесса и характер его развития в большей мере обусловлены комплексом медиаторов воспаления – биологически активных веществ, которые выделяются в очаге действия раздражителя-патогена и являются посредниками в реализации действия агентов, вызывающих воспаление. Высвобождаясь под воздействием повреждающего агента, медиаторы изменяют самые разнообразные процессы, происходящие в тканях, – тонус сосудов, проницаемость их стенок, кровенаполнение, эмиграцию лейкоцитов и других форменных элементов крови, их адгезию и фагоцитарную активность, вызывают боль и т.д. Многие изменения в организме, развивающиеся вследствие воспаления, являются нежелательными и рассматриваются как объект терапии. С этой целью применяют противовоспалительные средства, подразделяющиеся на нестероидные (НПВС) и стероидные (ГКС). Нестероидные средства отличаются меньшей эффективностью по сравнению со стероидными, в то время как у стероидных препаратов отмечаются более тяжелые побочные эффекты при длительном применении. В связи с вышеизложенным, средства, подавляющие воспаление, имеют большое практическое

значение, а поиск новых противовоспалительных средств является актуальной задачей фармакологии. Также важное значение имеет поиск и изучение новых комбинаций противовоспалительных средств как между собой, так и с препаратами других групп для увеличения эффективности и снижения побочных действий.

В качестве потенциальных противовоспалительных агентов и компонентов противовоспалительных комбинаций большой интерес представляют соединения с механизмом действия, отличным от классических средств – ГКС и НПВС. Такие как производные хинона, известные своими антиоксидантными свойствами и влиянием на процессы генерации энергии в клетке.

Цель: изучить противовоспалительные свойства производных хинона оригинальной структуры Т1, Т2 и Т3 в скрининговом объеме исследования.

Задачи: на модели каррагенинового отека лапы у мышей определить противовоспалительные свойства производных хинона при внутрибрюшинном введении в сравнении с препаратом сравнения диклофенаком натрия.

Материал и методы. Противовоспалительные свойства производных хинона изучали на модели острого каррагенинового отека у самцов мышей линии С57Bl/6 массой 28-35 г, в группах было по 6 животных. Воспаление вызывали введением 1% водного раствора λ (лямбда) каррагенина в объеме – 0,03 мл, под плантарный апоневроз задней левой лапы. Каррагенин-индуцированное воспаление часто используется в качестве модели местного острого воспалительного отека. В данной модели воспаления не участвуют такие цитокины, как ФНО- α , ИЛ-6 [3]. Отмечается увеличение выработки ИЛ-8, при этом уровень сывороточного белка амилоида-А не изменяется. Активация гетеродимеров TLR2/6 и TLR4/6 являются преобладающими путями, через которые каррагенин индуцирует воспалительные реакции.

Величину отека регистрировали в динамике ежечасно на протяжении 5 часов и спустя 24 часа по изменению толщины стопы, определяемой при помощи микрометрического устройства с точностью до 0,01 мм в условиях постоянного давления на область отека. За 30-40 минут до индукции воспаления внутрибрюшинно вводили водные растворы исследуемых субстанций с добавлением 1% этанола и 1% диметилсульфоксида, в объеме 0,1 мл / 10 г массы тела животных. Производные хинона оригинальной структуры Т1 (гидрохинон), Т2 (1, 4 пара-бензохинон) и Т3 (тимохинон) предоставлены кафедрой радиационной химии и химико-фармацевтических технологий химического факультета БГУ. Производные хинона назначали в дозе 5 мг/кг, составляющей по разным данным от 1/20 до 1/10 LD₅₀. В качестве препарата сравнения использовали диклофенак в дозе 10 мг/кг, контрольная группа получала эквивалентное по объему количество растворителя. Противовоспалительный эффект соединений оценивали по индексам ингибирования (ИИ) различных фаз воспалительной реакции в сравнении с плацебо, которые рассчитывали по формуле: $100 \times (S_d - S_p) / S_p$, где S_d и S_p - средние значения отека лапы соответственно для групп, получавших испытываемые препараты или плацебо. Полученные данные обрабатывали с использованием параметрических и непараметрических статистических методов.

Результаты и их обсуждение. Каррагенин при введении под плантарный апоневроз у мышей вызывал выраженный воспалительный отек, увеличивая толщину лапы в среднем на $1,1 \pm 0,1$ мм (Рис.1). Острая фаза воспаления продолжалась около 5 часов, максимальные показатели отека лапы регистрировали на 2-3 час после инъекции каррагенина.

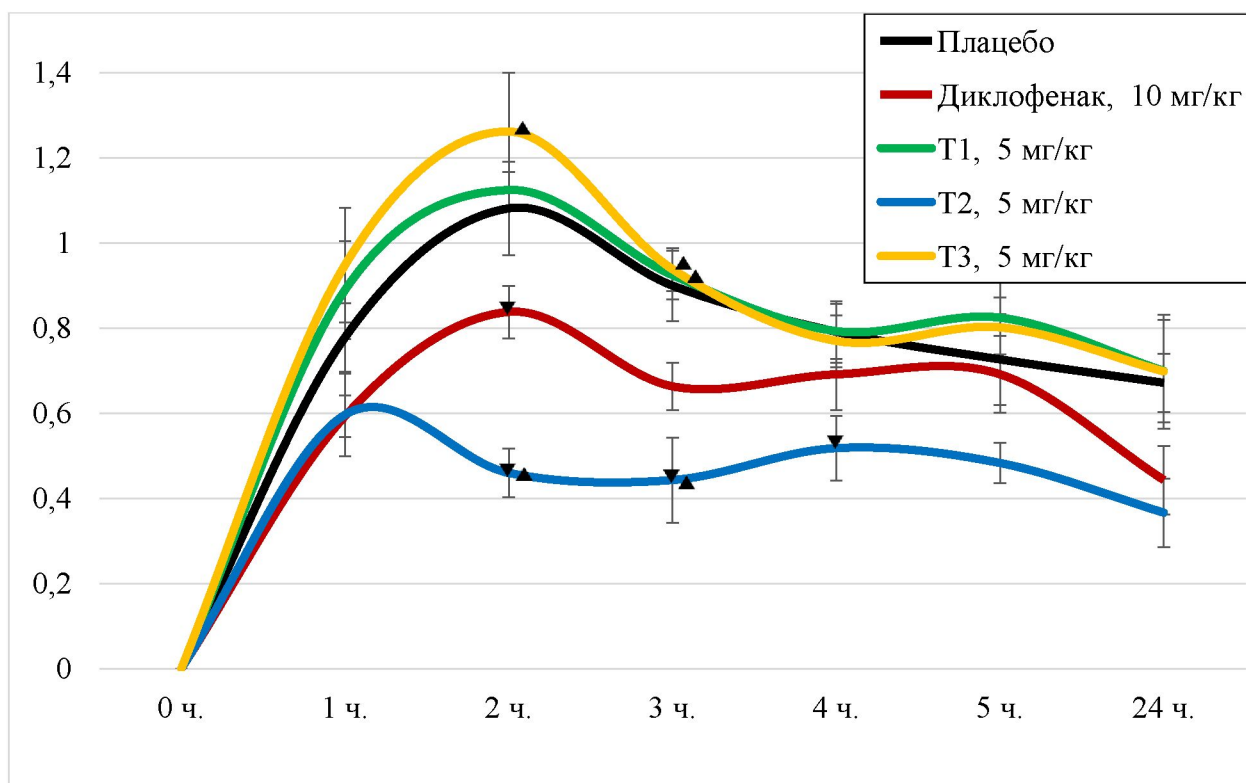


Рис. 1 – Прирост толщины лапы мышей после введения каррагенина, мм.
 Примечание: ▼ - $p < 0,05$ в сравнении с плацебо; ▲ - $p < 0,05$ в сравнении с диклофенаком по критерию Ньюмена-Келса; $M \pm m$, $n=6$

Табл.1. Индексы ингибирования по фазам

	Индекс ингибирования (ИИ)				
	0-2 ч.	2-5 ч.	0-5 ч.	5-24 ч.	0-24 ч.
Плацебо					
Диклофенак, 10 мг/кг	-23,2	-18,3	-20,0	-18,8	-19,8
T1, 5 мг/кг	10,1	3,8	5,9	9,1	6,4
T2, 5 мг/кг	-37,3	-44,8	-42,3	-39,2	-41,8
T3, 5 мг/кг	19,7	5,6	10,3	7,3	9,9

Диклофенак, классическое нестероидное противовоспалительное средство, в дозе 10 мг/кг статистически значимо ($p=0,028$ по критерию Ньюмена-Келса) подавлял отек лапы у мышей, ИИ острой фазы воспаления составил -23,2% (Табл. 1, Рис. 2). Вещество T1 в дозе 5 мг/кг не оказывало существенного влияния на каррагениновое воспаление. Производное хинона T2 в дозе 5 мг/кг показало значительный противовоспалительный эффект, ИИ составил -42,3% (Рис. 3) ($p=0,006$ по Ньюмену-Келсу в сравнении с плацебо и $p=0,04$ относительно эффекта диклофенака).

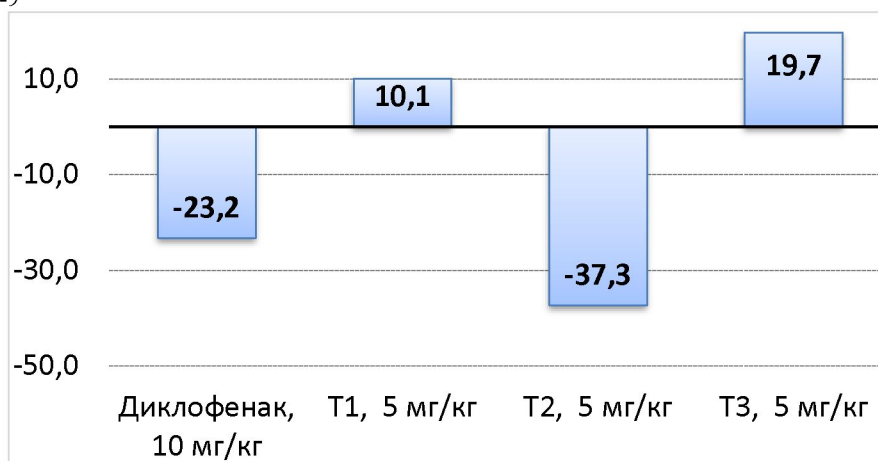


Рис. 2 – Индексы ингибирования начальной фазы воспаления (0-2 ч) у мышей

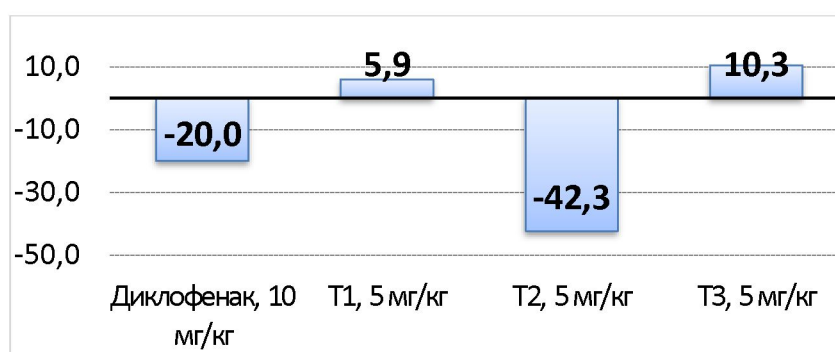


Рис. 3 – Индексы ингибирования острой фазы воспаления (0-5 ч) у мышей

Субстанция Т3 в дозе 5 мг/кг оказывала, в целом, провоспалительное действие, увеличивая все фазы каррагенинового отека, ИИ острой фазы составил +19,7% (Рис. 4).

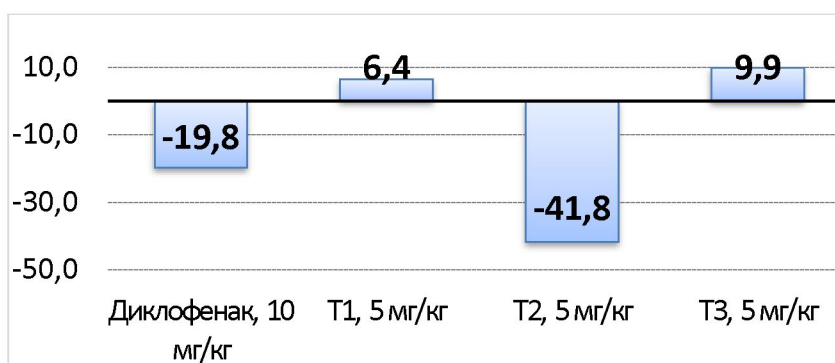


Рис. 4 – Интегральные индексы ингибирования воспаления (0-24 ч) у мышей

Выводы: оригинальное производное хинона 1, 4 – пара-бензохинон (Т2) в дозе 5 мг/кг обладает выраженным противовоспалительным эффектом и может представлять интерес для дальнейших исследований в качестве индивидуального противовоспалительного средства, а также возможного компонента в составе противовоспалительной комбинации.

Также определенного внимания заслуживает провоспалительная активность тимохинона (субстанция Т3) в дозе 5 мг/кг, которая может рассматриваться как потенциальное иммуномодулирующее средство.

Литература

1. Патологическая физиология: учеб. / Ф. И. Висмонт [и др.]; под ред. Ф. И. Висмонта. 2-е изд., стер. Минск: Вышэйшая школа, 2019. С. 193-207.
2. Inflammation: From Molecular and Cellular Mechanisms to the Clinic // Jean-Marc Cavillon, Mervyn Singer. – 2018 – Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. – 1761 P.
3. Myers MJ. Molecular mechanism of action responsible for carrageenan-induced inflammatory response / M.J.Myers, C.M. Deaver, A.J. Lewandowski // Mol Immunol. – 2019. – № 109. – P.38 42.