

УДК 616.31.015.3:616 – 075 – 092.9.

БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ СОЕДИНЕНИЙ, ПОЛУЧЕННЫХ СИНТЕТИЧЕСКИМ ПУТЕМ

¹Ивашев М.Н., ¹Круглая А.А., ¹Савенко И.А., ¹Усманский Ю.В., ¹Сергиенко А.В.,
¹Лысенко Т.А., ¹Куянцева А.М., ¹Арлыт А.В., ¹Зацепина Е.Е., ¹Саркисян К.Х.,
¹Ефремова М.П., ¹Шемонаева М.В., ¹Масликова Г.В., ²Сампиева К.Т.,
¹Струговщик Ю.С., ¹Врубель М.Е., ³Алиева М.У.

¹ГБОУ ВПО «Пятигорская ГФА» Минздравсоцразвития России, Пятигорск, e-mail: ivashev@bk.ru;

²ГОУ ВПО «Ингушский государственный университет», Назрань, e-mail: ing-gu@mail.ru;

³ГОУ ВПО «Чеченский государственный университет», Грозный, e-mail: mail@chesu.ru.

Соединения, которые в больших количествах целенаправленно синтезируются для создания лекарственных препаратов, широко распространены в медицинской и фармацевтической практике. С появлением современной компьютерной техники и современных технологий синтеза и создания определенных лекарственных форм синтетические лекарственные средства занимают существенный процент мирового фармацевтического рынка. На кафедрах Пятигорской государственной фармацевтической академии осуществляется синтез молекул, которые по компьютерному прогнозу могут обладать целенаправленной биологической активностью. Для подтверждения компьютерного прогноза на кафедре клинической фармакологии планируются и осуществляются экспериментальные исследования на животных для подтверждения биологической активности. За последние годы были проведены эксперименты по изучению биологической активности производных различных химических рядов.

Ключевые слова: синтетические соединения, экспериментальная фармакология

BIOLOGICALLY ACTIVE SYNTETIC COMPOUNDS

¹Ivashev M.N., ¹Kruglaya A.A., ¹Savenko I.A., ¹Usmanskij U.V., ¹Sergienko A.V.,
¹Lysenko T.A., ¹Kuyantseva A.M., ¹Arlt A.V., ¹Zatsepina E.E., ¹Sarkisyan K.H.,
¹Efremova M.P., ¹Shemonaeva M.V., ¹Maslikova G.V., ²Sampieva K.T., ¹Strugovschik U.S.,
¹Vrubel M.E., ³Alieva M.U.

¹Pyatigorsk State Pharmaceutical Academy, Pyatigorsk, e-mail: ivashev@bk.ru;

²Ingush State University, Nazran, e-mail: ing-gu@mail.ru;

³Chechen State University, Grozny, e-mail: mail@chesu.ru

The compounds that are synthesized in large quantities to create targeted drugs are widespread in the medical and pharmaceutical practice. With the advent of modern computer technology and advanced synthesis technologies and the creation of certain dosage forms, synthetic drugs occupy a substantial percentage of the global pharmaceutical market. In the departments of Pyatigorsk State Pharmaceutical Academy is the synthesis of molecules that are predicted by computer may have targeted biological activity. To confirm the computer predictions at the Department of Clinical Pharmacology, planned and carried out experimental studies in animals to confirm the biological activity. In recent years, experiments were conducted to study the biological activity of derivatives of different chemical series.

Keywords: syntetic compaunds, experimental pharmacology

С появлением современной компьютерной техники и современных технологий синтеза и создания определенных лекарственных форм синтетические лекарственные средства занимают существенный процент мирового фармацевтического рынка. На кафедрах Пятигорской государственной фармацевтической академии осуществляется синтез молекул, которые по компьютерному прогнозу могут обладать целенаправленной биологической активностью. Для подтверждения компьютерного прогноза на кафедре клинической фармакологии планируются и осуществляются экспериментальные исследования на животных для подтверждения биологической активности. За последние годы были проведены экспери-

менты по изучению биологической активности производных различных химических рядов. Существующая потребность в увеличении количества лекарственных препаратов, как растительного происхождения, так и синтетического связана с увеличением продолжительности жизни населения, и, естественно, с повышением риска заболеваний со стороны любой системы жизнеобеспечения человека [1, 2, 4, 5, 8, 9, 11, 13, 14]. Актуальность синтеза и поиска веществ, обладающих биологической активностью, сохраняется до настоящего времени.

Цель исследования – выявление биологической активности соединений, полученных из различных химических рядов в исследованиях на лабораторных животных.

Материал и методы исследования

При планировании эксперимента на животных мы руководствовались биоэтическими принципами «трех R» (replacement – замена болезненных для животных экспериментов опытами, не причиняющими страданий; reduction – уменьшение числа опытов с животными; refinement – улучшение методики с целью облегчения страданий подопытных животных). Впервые принципы биоэтики были изложены У. Рассел и Р. Берч в 1959 году в книге «Принципы гуманной экспериментальной техники» [1, 2, 6]. Ими обоснована концепция гуманного использования животных в экспериментах, которая получила название – «Биоэтическая концепция трех R».

Исследование проводили на белых крысах линии Wistar массой 250 ± 10 г; беспородных белых мышках массой 20 ± 1 г; морских свинках массой 350 ± 20 г. Экспериментальные животные содержались в стандартных условиях вивария Пятигорской государственной фармацевтической академии: температура окружающего воздуха 22 ± 2 °С. Комбинированный корм и воду животные получали ad libitum. Все эксперименты проводили в соответствии с методической базой, представленной в официальном руководстве [10].

При постановке экспериментов в качестве наркотических средств применяли золетил 100 [6, 12] и стандартный, официальный препарат – хлоралгидрат.

В ходе проведенного исследования нами оценивалось влияние исследуемых соединений из растительного сырья на уровень системного артериального давления (САД), частоту сердечных сокращений (ЧСС) и объемную скорость мозгового кровообращения (ОСМК). Объемную скорость мозгового кровотока оценивали с помощью метода водородного клиренса. Данный метод основан на регистрации скорости вымывания предварительно введенного водорода из мозговой ткани и позволяет определить количественно уровень ОСМК. Принципы метода были обоснованы И.Т. Демченко [1, 2]. Положительными сторонами метода являются отсутствие травматичности сосудов мозга, стабильность показателей, индифферентность используемого газа. Результаты оценивались по кривой изменения напряжения водорода на электроде полярографическим способом [1]. САД и ЧСС регистрировали с помощью механического манометра в общей сонной артерии. Учитывая значения САД и ОСМК рассчитывали величину сопротивления сосудов мозга (ССМ).

В ходе исследования гастропротекторной активности нами оценивалось влияние исследуемых соединений на вес желудков, вес, площадь и количество участков стенки желудка с поврежденной слизистой при пептической (механической) гастропатии [7, 11, 15].

При изучении противовоспалительной и ранозаживляющей активности нами оценивалось влияние на объем грануляционной ткани и скорость регенерации поврежденных тканей соответственно [3, 15].

Результаты проведенных экспериментов представлены в виде средних арифметических и ошибки среднеквадратичного отклонения. Статистическую обработку полученных результатов производили с использованием t-критерия Стьюдента для независимых рядов. Расчёты результатов проводились в пакете компьютерной программы Microsoft Excel 2000 [10]. Изменения исследуемых показателей считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение

Проведенные эксперименты на белых крысах показали, что гамма-аминомасляная кислота (ГАМК) и вещество №217 (производное ГАМК, лабораторный шифр) положительно влияют на показатели работы миокарда у бодрствующих животных в норме и в условиях моделирования гипертонии и ишемического инсульта мозга. ГАМК и вещество №217 снижают выраженность изменений системной гемодинамики у бодрствующих крыс, вызванных нагрузочной пробой объемом. Вещество №219 (лабораторный шифр, производное ГАМК) положительно влияет на показатели работы миокарда у бодрствующих животных в норме и в условиях моделирования гипертонии и ишемического инсульта мозга. ГАМК и вещество №219 существенно снижают выраженность изменений системной гемодинамики у бодрствующих крыс, вызванных нагрузочной пробой объемом.

В условиях острой сосудистой патологии мозга натрия селенит (50 мкг/кг) и токоферола ацетат (50 мг/кг) повышают двигательную и ориентировочно-исследовательскую активность животных. Комбинированное введение натрия селенита (50 мкг/кг) и витамина Е (50 мг/кг) снижает смертность животных в 2 раза по сравнению с контролем, уменьшает уровень эмоционального напряжения.

Получены экспериментальные данные о том что, соединение МИКС-8 (лабораторный шифр, производное феноиазина) и препарат сравнения каптоприл у наркотизированных крыс с ХСН при однократном внутрибрюшинном введении в дозе, составляющей $1/3000$ от LD_{50} , оказывают более выраженный кардиопротективный эффект, чем при введении данных соединений в других дозах. При изучении влияния исследуемых соединений на показатели работы сердца у наркотизированных крыс с хронической сердечной недостаточностью при курсовом введении (14 дней) в дозе $1/3000$ от LD_{50} установлено, что соединение МИКС-8 и препарат сравнения каптоприл обладают кардиопротекторным действием. При сравнительном изучении антигипертензивного средства каптоприла и антиаритмического препарата этацизина на показатели работы сердца у наркотизированных крыс с хронической сердечной недостаточностью при курсовом введении (14 дней) в дозе $1/3000$ от LD_{50} установлено, что каптоприл и этацизин обладают практически положительным одинаковым

эффектом на показатели работы сердца. Такой показатель, как конечное диастолическое давление у животных, восстанавливался до исходных значений в контрольных опытах. Выявлены достоверные изменения свертываемости крови и изменений уровня ОСМК при назначении белым крысам ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента. Показатели свертывающей системы крови понижались на 14–28% от исходного уровня, а уровень мозгового кровотока возрастал на 12–17%.

На основании системного анализа и выбора адекватных биомоделей экспериментально доказана противовоспалительная эффективность олеогеля метронидазола с бета-каротином в статике и динамике, наблюдалась положительная динамика всех симптомов воспалительной реакции: снижение отека, гиперемии и нормализация температуры воспаленной конечности крыс. Олеогель метронидазола с бета-каротином вызывал достоверное угнетение экссудативной фазы острого воспаления на 30,3% ($p < 0,05$), по сравнению с нелечеными животными. Противовоспалительная эффективность олеогеля составила 58,3%. Изучена антиэкссудативная активность фенолопроизводных хиназолина-4 лабораторными шифрами QPhpFol и QPhmFol. Исследование проводили на модели острого воспалительного отека, который вызывали субплантарным введением 0,1 мл 10%-й водной взвеси каолина в заднюю лапу крысы. Изучаемые вещества вводили животным внутрибрюшинно в виде водной взвеси в дозе 10 мг/кг, контрольной группе в адекватном количестве вводили физиологический раствор. Установлено, что исследуемые вещества QPhpFol и QPhmFol проявляли антиэкссудативный эффект по отношению к контролю на 38,6 и 28,4% соответственно.

Экспериментально доказана гастропротекторная эффективность когитума в статике и динамике, наблюдалась положительная динамика всех симптомов воспалительной реакции: снижение отека, гиперемии и существенное уменьшение площади эрозивных повреждений слизистой желудка.

Скрининг N-бензилпроизводных 1,3-диазинона-4 показал наличие у них противовоспалительной активности разной силы (от 10 до 50%). Вещества PDMBenz и QPhBenz (лабораторные шифры) оказывают противовоспалительное действие, сопоставимое с эффектом диклофенака.

Выводы

Выявлена достоверная биологическая активность у исследованных синтезированных соединений в виде различных лекарственных форм из различных перспективных химических рядов на лабораторных животных, что указывает на перспективность дальнейшего фармакологического изучения.

Список литературы

1. Арлыт А.В. Влияние предуктала и триметазида на мозговой кровоток / А.В. Арлыт, А.М. Салман, М.Н. Ивашев // Фармация. – 2007. – №2. – С. 32–34.
2. Фармакологическая активность новых веществ и препаратов в эксперименте / А.В. Арлыт [и др.] // International Journal on Immunorehabilitation (Международный журнал по иммунореабилитации). – 2009. – Т. 11, №1. – С. 142–142.
3. Моделирование патологических состояний кожи у крыс и мышей / Д.А. Бондаренко [и др.] // Цитокины и воспаление. – 2010. – Т.9. – № 4. – С. 28–31.
4. Исследование роли нейро-гуморальных систем в патогенезе экспериментальной хронической сердечной недостаточности / С.Ф. Дугин, Е.А. Городецкая, М.Н. Ивашев, А.Н. Крутиков // Информационный бюллетень РФФИ. – 1994. – Т.2, №4. – С. 292.
5. Ивашев, М.Н. Антигипоксический эффект производного фенотиазина МИКС-8 / М.Н. Ивашев, Г.В. Масликова, К.Х. Саркисян // Современная наука: актуальные проблемы теории и практики. Серия: Естественные и технические науки. – 2012. – №2. – С. 74–76.
6. Ивашев М.Н. Особенности кардиогемодинамики при применении золетила у лабораторных животных / М.Н. Ивашев [и др.] // Научные ведомости Белгородского государственного университета. – 2012. – №4(123). – Вып. 17/1. – С. 168–171.
7. Роль кавитации и пульсирующей парогововой полости в процессах электроразрядного измельчения сырья / В.Т. Казуб [и др.] // Пищевая промышленность. – 2004. – № 3. – С. 21.
8. Маршалкин М.Ф. Прямое подтверждение лучшей усвояемости нативных белков по сравнению с денатурированными / М.Ф. Маршалкин, М.Н. Ивашев, А.В. Сергиенко, Я.Н. Кучерявая // Успехи современного естествознания. – 2003. – №2. – С. 64–67.
9. Масликова Г.В. Роль селена и его соединений в терапии цереброваскулярных заболеваний / Г.В. Масликова, М.Н. Ивашев // Биомедицина. – 2010. – №3. – С. 94–96.
10. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ / под ред. Р.У. Хабриева. – М., 2005. – 458 с.
11. Фармакологическое исследование влияния когитума на моделированную патологию желудка крыс / И.А. Савенко, А.В. Крищенко, А.В. Сергиенко, М.Н. Ивашев // Биомедицина. – 2010. – № 5. – С. 123–125.
12. Возможность применения ветеринарного препарата в экспериментальной фармакологии / И.А. Савенко [и др.] // Фундаментальные исследования. – 2012. – № 5. – Ч.2. – С. 422–425.
13. Саркисян К.Х. Фармакотерапия аритмий / К.Х. Саркисян, М.Н. Ивашев // Новая аптека. Аптечный ассортимент. – 2009. – № 8. – С. 43–45.
14. Саркисян К.Х. Кардиотропные эффекты фенотиазина / К.Х. Саркисян, М.Н. Ивашев // Фармация. – 2010. – № 4. – С. 38–40.
15. Влияние метронидазола и ликопида на экспериментальное воспаление / А.В. Сергиенко, М.У. Алиева, К.Т. Сампиева, М.Н. Ивашев // Кубанский научный медицинский вестник. – 2009. – №8. – С. 68–74.

References

1. Arl't A.V. Vlijanje preduktala i trimetazidina na mozgovij krovotok / A.V. Arl't, A.M. Salman, M.N. Ivashev // Farmacija. 2007. no. 2. pp. 32–34.
2. Arl't A.V. Farmakologicheskaja aktivnost' novykh vezhestv i preparatov v experimente / A.V. Arl't [i dr.] // International Journal on Immunorehabilitation (Mezhdynarodnij zhurnal po immenoreabilitacii). 2009. T. 11. no.11. pp. 142–142.
3. Bondarenko, D.A. Modelirovanie patologicheskikh sostojanij kozhi u krys i myshej / D.A. Bondarenko [i dr.] // Citokiny i vospalenie. 2010. T.9, no. 4. pp. 28–31.
4. Dugin S.F. Issledovanie roli nejiro – gumoral'nykh sistem v patogeneze ehksperimental'noj khronicheskoy serdechnoj nedostatochnosti / S.F. Dugin, E.A.Gorodeckaja, M.N.Ivashev, A.N. Krutikov // Informacionnyj bjulleten' RFFI. 1994. T.2. no. 4. pp. 292.
5. Ivashev M.N. Antigipoksicheskij effect proizvodnogo fenotiazina MIKS – 8 / M.N. Ivashev, G.V.Maslikova, K.X. Sarkisyan // Sovremennaja nauka: aktual'nye problemy teorii i praktiki. Seriya: estestvennye i texniceskiye nauki. 2012. no. 2. pp. 74–76.
6. Ivashev M.N. Ossobennosti kardiogemodinamiki pri primenenii zoletila y laboratornykh zhivotnykh / M.N. Ivashev [i dr.] // Nauchnye vedomosti Belgorodskogo gosydarstvennogo universiteta. 2012. no. 4 (123). – vypusk 17/1. pp. 168–171.
7. Kazub, V.T. Rol' kavitacii i pul'sirujchei parogazovoi polosti v processakh elektrorazrjadnogo izmel'chenija syr'ja / V.T. Kazub [i dr.] // Pichevaja promychlennoct'. 2004. no. 3. pp. 21.
8. Marshalkin, M.F. Prjamoe podtverzhenie luchej usvoiaemosti nativnykh belkov po sravneniju s denaturirovannymi / M.F. Marshalkin, M.N.Ivashev, A.V.Sergienko, Ya.N.Kucherjavaja // Uspekhi sovremennogo estestvoznanija. 2003. no. 2. pp. 64–67.
9. Maslikova, G.V. Rol' selena i ego soedinenij v terapii zerebrovaskuljarnykh zabolevanij / G.V. Maslikova, M.N. Ivashev // Biomedicina. 2010. no. 3. pp. 94–96.
10. Rukovodstvo po ehksperimental'nomu (doklinicheskomu) izucheniju novykh farmakologicheskikh veshhestv / pod red. R.U.Khabrieva. Moskva. 2005. 458 c.
11. Savenko, I.A. Farmakologicheskoe issledovanie vlijanija kogituma na modelirovanuju patologiju zheludka krys / I.A. Savenko, A.V.Krihenko, A.V. Sergienko, M.N.Ivashev // Biomedicina. 2010. no. 5. pp. 123–125.
12. Savenko, I.A. Vozmozhnost' primeneniya veterinarnogo preparata v ehksperimental'noi farmakologii / I.A. Savenko [i dr.] // Fundamental'nye issledovanija. 2012. no. 5. ch.2. pp. 422–425.
13. Sarkisyan, K.H. Farmakoterapiya aritmij / K.H. Sarkisyan, M.N.Ivashev // Novaya apteka. Apotechnyj assortiment. 2009. no. 8. pp. 43–45.
14. Sarkisyan, K.H. Kardiotropnye efekty fenotiazina / K.H. Sarkisyan, M.N.Ivashev // Farmacija. 2010. no. 4. pp. 38–40.
15. Sergienko, A.V. Vlijanie metronidazola i lipokida na ehksperimental'noe vospalenie / A.V. Sergienko, M.U.Alieva, K.T.Sampieva, V.N.Ivashev // Kubanskij nauchnyj medicinskij vestnik. 2009. no. 8. pp. 68–74.

Рецензенты:

Слободенюк Е.В. д.б.н., доцент, заведующий кафедрой фармакологии и клинической фармакологии ГБОУ ВПО «Дальневосточный государственный медицинский университет», г. Хабаровск;

Покровский М.В., д.м.н., профессор, заведующий кафедрой фармакологии и фармдисциплин ИМПО ФГАОУ ВПО «Белгородский государственный национальный университет» г. Белгород.

Работа поступила в редакцию 31.05.2012.