

УДК 615.276:615.454.1:615.032

ДИНАМИКА ИЗМЕНЕНИЯ БИОХИМИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ КРОВИ КРЫС ПРИ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНОЙ ТЕРАПИИ КАЛИКС[4]АРЕНОМ С ОСТАТКОМ МОЛЕКУЛЫ ИБУПРОФЕНА ПО НИЖНЕМУ ОБОДУ

Александрова А.И.

Одесский национальный университет имени И.И. Мечникова;
aleksa713135@mail.ru

Работа посвящена изучению динамики изменения некоторых биохимических показателей крови крыс в условиях противовоспалительной терапии модифицированным каликс[4]ареном при пероральном введении в сравнении с ибупрофеном. Модифицированный каликс[4]арен содержит остаток молекулы ибупрофена по нижнему ободу. На модели каррагинанового воспаления было показано, что пероральное введение модифицированного каликс[4]арена обеспечивает более быстрое и интенсивное достижение физиологической нормы биохимических показателей крови экспериментальных крыс по сравнению с использованием ибупрофена. Уровень нормы для холинэстеразы в крови крыс, которым перорально вводился модифицированный каликс[4]арен достигался уже на 4 сутки терапии, для ибупрофена норма не достигается на 10 сутки. Уровень серомукоидов и сиаловых кислот нормализуется более интенсивно в случае применения нового соединения. Биохимическая норма содержания общего белка достигается на 5 сутки эксперимента для модифицированного каликс[4]арена и на 7 сутки – для ибупрофена. Более эффективное действие нового соединения может быть связано с высокой липофильностью молекулы, благодаря чему достигается более высокая длительность терапии.

Ключевые слова: воспаление, каликс[4]арен, ибупрофен, биохимические показатели крови.

Введение

В современной медицинской практике широко применяются нестероидные противовоспалительные препараты, основными показаниями, для назначения которых являются воспалительные процессы различного генеза, боль, лихорадка, заболевания соединительной ткани. [1]. Однако, все препараты данного класса при применении дают ряд побочных эффектов, особенно, со стороны желудочно-кишечного тракта [2-4]. Поэтому одной из главных задач фармацевтической химии, фармакологии и медицины в целом — является разработка новых более эффективных лекарственных препаратов, а так же расширения круга информации о фармакологическом спектре новых лекар-

ственных средств и технологий.

В ранее проведенных исследованиях было показано, что новый модифицированный каликс[4]арен, который содержит по нижнему ободу остаток молекулы ибупрофена, обладает выраженным противовоспалительным эффектом [5]. Целью настоящей работы являлось изучение динамики изменения биохимических показателей крови крыс в условиях противовоспалительной терапии модифицированным каликс[4]ареном по сравнению с ибупрофеном при пероральном введении.

Объект

Модифицированный каликс[4]арен одним остатком молекулы ибупрофена по нижнему ободу — 5,11,17,23-тетратретбутил-25,26,27-тригидрокси-28[(4-

изобутилфенил)пропилкарбокситокси]-каликс[4]арен.

Методы исследования

В исследованиях были использованы белые крысы, массой 180 – 200 г в соответствии с условиями биоэтики и правилами «Европейской Конвенции защиты животных используемых для экспериментов», которые содержались на стандартном рационе при свободном доступе к воде и пище.

Острый воспалительный процесс вызывали субплантарным введением 0,2 мл 0,2 % раствора каррагинана в заднюю конечность крысы [6]. Подопытные животные делились на 3 экспериментальные группы: первая группа – контроль воспаления, животные, которым не проводилась противовоспалительная терапия; вторая группа – животные, которым перорально вводился модифицированный каликс[4]арен; третья группа – животные, которым вводился перорально ибупрофен. Модифицированный каликсарен вводился перорально в твиновой эмульсии в дозе 15 мг/кг в пересчёте на молекулу ибупрофена. Препарат сравнения – ибупрофен, в дозе 15 мг/кг.

На 1, 2, 4, 6, 8 и 10 день эксперимента с момента терапии проводился анализ биохимических показателей крови крыс по стандартным методикам с помощью наборов тест-ситем «Филисит-Диагностика».

Результаты и их обсуждение

В основе многих патологических состояний организма лежат нарушения функционирования ферментных систем. Нами было проведено исследование на содержание холинэстеразы в плазме крови крыс [7]. Было установлено, что воспалительная реакция приводит к уменьшению активности холинэстеразы — на 2 сутки эксперимента она составляет почти 40 ммоль/л, что практически в два раза ниже, по сравнению с интактными животными (рис. 1).

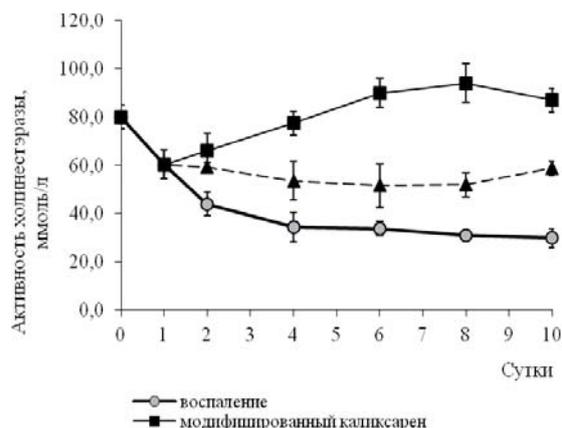


Рис. 1. Динамика изменения холинэстеразы в крови крыс в условиях противовоспалительной терапии.

У животных, которым не проводилась терапия воспаления, пониженное содержание холинэстеразы наблюдается на протяжении всего эксперимента. Пероральное введение ибупрофена позволяет поддерживать активность фермента на уровне в среднем 55-60 ммоль/л, пероральное введение модифицированного каликсарена позволяет вернуть данный показатель на уровень интактных животных уже на 4 сутки терапии.

Изменение динамики содержания серомукоидов в комплексе с сиаловыми кислотами [8] также отражает наличие воспалительной реакции в организме. Было показано, что максимальное содержание серомукоидов в плазме крови крыс при воспалении наблюдается в интервале от 2 до 4 суток, и составляет 2,5-2,53 единиц мутности (табл. 1).

Содержание серомукоидов у крыс без лечения, на 6 сутки опускается до значения 1,75 и в дальнейшем — на 8 и 10 сутки держится в среднем на уровне 1,57, не достигая уровня интактных животных. При пероральном введении ибупрофена происходит снижение содержания серомукоидов на 4 сутки эксперимента и на 10 сутки достигается уровень интактных животных. Благодаря пероральному введению модифицированного каликсарена достоверное снижение содержания серомукоидов наблюдается уже на 2 сутки

Таблица 1

Динамика изменения серомукоидов и сиаловых кислот в крови крыс в условиях противовоспалительной терапии

Сутки	Содержание серомукоидов, ед. мутности			Содержание сиаловых кислот, моль/л		
	Воспаление	Модифицированный каликсарен	Ибупрофен	Воспаление	Модифицированный каликсарен	Ибупрофен
Интактные животные	0,95 ± 0,07	0,95 ± 0,07	0,95 ± 0,07	2,15 ± 0,10	2,15 ± 0,10	2,15 ± 0,10
1	2,02 ± 0,08	2,02 ± 0,08	2,02 ± 0,08	2,61 ± 0,12	2,61 ± 0,12	2,61 ± 0,12
2	2,58 ± 0,12	2,28 ± 0,07	2,56 ± 0,13	3,58 ± 0,15	2,98 ± 0,12	3,25 ± 0,08
4	2,64 ± 0,15	1,40 ± 0,13	1,47 ± 0,06	3,12 ± 0,15	2,20 ± 0,09	2,82 ± 0,12
6	1,76 ± 0,09	1,32 ± 0,08	1,50 ± 0,07	2,79 ± 0,08	2,17 ± 0,12	2,19 ± 0,09
8	1,58 ± 0,14	1,12 ± 0,14	1,23 ± 0,04	2,64 ± 0,18	2,17 ± 0,11	2,18 ± 0,15
10	1,56 ± 0,11	0,96 ± 0,11	0,91 ± 0,05	2,32 ± 0,19	1,98 ± 0,18	2,14 ± 0,07

ся при острых воспалительных процессах и некоторых других патологических состояниях. Была изучена динамика изменения концентрации общего белка [9] в условиях воспалительной реакции и в условиях ее терапии с помощью представленных соединений. У группы животных без терапии, уровень концентрации общего белка увеличивается почти на 18 %, относительно нор-

эксперимента. На протяжении 8 суток с момента терапии применение модифицированного каликсарена обеспечивает более быстрое снижение данного показателя по сравнению с ибупрофеном.

Полученные данные коррелируют с данными содержания сиаловых кислот. Так, максимальное содержание сиаловых кислот регистрируется на 2 сутки эксперимента после введения карагинана. Эта величина составляет 3,58 ммоль/л. Пероральное введение ибупрофена и модифицированного каликсарена приводит к снижению данного показателя, что на 2 сутки соответственно составляет — 3,25 и 2,98 ммоль/л. Для ибупрофена происходит достоверное снижение содержания сиаловых кислот в течение 5 суток, и на 6 сутки этот показатель практически выходит на уровень интактных животных. В случае применения модифицированного каликсарена этот показатель опускается быстрее и интенсивнее, а уровень интактных животных практически достигается уже на 4 сутки эксперимента.

Содержание некоторых белков в плазме крови может резко увеличиваться

мы (рис. 2).

Пероральное введение ибупрофена и модифицированного каликсарена приводит к уменьшению уровня общего белка, по сравнению с патологическим состоянием уже на 4 сутки эксперимента, биохимическая норма содержания общего белка достигается на 5 сутки эксперимента для модифицированного каликсарена и на 7 сутки – для ибупрофена; тогда как контроль воспаление держится выше нормы в течение 8 суток эксперимента.

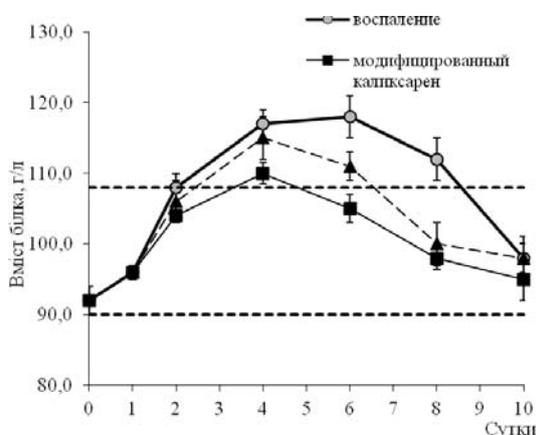


Рис. 2. Динамика изменения содержания общего белка в крови крыс в условиях противовоспалительной терапии.

Заключение

Таким образом, в ходе проведенных исследований было показано, что пероральное введение нового модифицированного каликс[4]арена, содержащего остаток ибупрофена по нижнему ободу, является более эффективным по сравнению с использованием ибупрофена. Возможно, данный факт объясняется тем, что молекула модифицированного каликсарена является более липофильной, вследствие чего увеличивается времени её пребывания в организме, что обеспечивает более эффективное длительное действие.

Литература

1. Насонов Е.Л., Чичасов Н.В., Шмидт Е.И. Перспектива применения неселективных нестероидных противовоспалительных препаратов и селективных ингибиторов ЦОГ-2 в клинической практике / Е.Л. Насонов, Н.В. Чичасов, Е.И. Шмидт // Русс. мед. журн. — 2002. — Т.10, №22. — С. 1014-1017.
2. Насонов Е.Л. Поражения желудка, связанные с приемом нестероидных противовоспалительных препаратов (часть II) / Е.Л. Насонов, А.Е. Каратеев // Росс. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол.. — 2000. — №4. — С. 4-9.
3. Свинцицкий А.С. Ингибиторы ЦОГ-2: панацея от побочных эффектов нестероидных противовоспалительных средств или новые проблемы? / А.С. Свинцицкий, Н.И. Хомченкова, О.Г. Пузанова // Сучасна гастроентерологія. — 2003. — №1 (11). — С. 11-16.
4. Швец Н.И. Осложнения со стороны пищеварительного тракта, обусловленные применением нестероидных противовоспалительных препаратов. Часть 2. Снижение риска развития и лечения гастропатий / Н.И. Швец, Т.М. Бенца / / Укр. мед. часопис. — 2004. — №5 (43). — С. 75-82.
5. Александрова А.И. Динамика противовоспалительного действия нового пролекарства на основе ибупрофена / А.И. Александрова, И.А. Кравченко, Е.А. Алексеева, А.А. Коберник // Фармакологія та раціональна терапія: IV Нац. з'їзд фармакологів України, Київ: матеріали конф. — 2011. — С. 5.
6. Morris C. J. Carrageenan-induced paw

edema in the rat and mouse / C. J. Morris // *Methods Mol. Biol.*— 2003.— v. 225. — P. 115-121.

7. Карпищенко А.И. Медицинские лабораторные технологии / А.И. Карпищенко // Санкт-Петербург: Интермедика. — 2002. — С. 45-46.
8. Камышников В.С. Справочник по клинико-биохимической лабораторной диагностике / В.С. Камышников // Минск: Беларусь. — 2000. — С. 64-66.
9. Долгов В.В. Лабораторная диагностика нарушений обмена белков / В.В. Долгов, О.П. Шевченко // М.: Наука. — 2003. — С. 67.

References

1. Nasonov E.L. As the use of selective nonsteroidal anti-inflammatory drugs and selective COX-2 inhibitors in clinical practice / E.L. Nasonov, N.V. Chichasova, E.I. Schmidt // *Russ. med. journal* — 2002 — Vol.10, №22. — P. 1014-1017.
2. Nasonov E.L. Gastric damage, associated with the use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs (Part II) / E.L. Nasonov, A.E. Karateev // *Ross. journal. gastroenterol.* — 2000. — №4. — P. 4-9.
3. Svyntsytskyy A.S. COX-2 inhibitors: a panacea for the side effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs or new problems? / A.S. Svyntsytskyy, N.I. Khomchenkov, O.H. Puzanova // *The modern gastroenterology.* — 2003. — №1 (11). — P. 11-16.
4. Shvets N.I. Complications со стороны pyschevartelnoho tract, obuslovlennye Application nesteroydnyh protyvovospalytelnyh drugs. Part 2 Reduction of risk and development of treatment gastropathy / N.I. Shvets, T.N. Benz // *Ukr. med. Journal.* — 2004. — №5 (43). — P. 75-82.
5. Alexandrova A.I. Dynamics of anti-inflammatory activity of the new prodrugs of ibuprofen / A.I. Alexandrov, I.A. Kravchenko, E.A. Alekseev, A.A. Kobernik // *Pharmacology and rational therapy: IV Nat. Congress pharmacologists Ukraine, Kyiv materials Conf.* — 2011 — P. 5.
6. Morris C. J. Carrageenan-induced paw edema in the rat and mouse / C. J. Morris // *Methods Mol. Biol.*— 2003.— v. 225. — P. 115-121.
7. Karpishchenko A.I. Medical laboratory technology / A.I. Karpishchenko // *St. Petersburg Intermedika.* — 2002 — P. 45-46.

8. Kamyshnikov V.S. List Manual clinical and biochemical laboratory diagnosis / V.S. Kamyshnikov // Minsk: Belarus. — 2000 — P. 64-66.
9. Dolgov V.V. Laboratory diagnosis of disorders of protein metabolism / V.V. Dolgov, O.P. Shevchenko // M.: Science. — 2003 — P. 67.

Резюме

ДИНАМІКА ЗМІНИ БІОХІМІЧНИХ ПОКАЗНИКІВ КРОВІ ЩУРІВ ПРИ ПРОТИЗАПАЛЬНОЇ ТЕРАПІЇ КАЛІКС [4] АРЕНУ С ЗАЛИШКІВ МОЛЕКУЛ ІБУПРОФЕНУ ПО НИЖНЬОМУ ОБОДУ

Александрова А.І.

Робота присвячена вивченню динаміки зміни деяких біохімічних показників крові щурів в умовах протизапальної терапії модифікованим калікс[4]ареном при пероральному введенні в порівнянні з ібупрофеном. Модифікований калікс[4]арен містить залишок молекули ібупрофену за нижнім ободом. На моделі каррагінанового запалення було показано, що пероральне введення модифікованого калікс[4]арена забезпечує більш швидке та інтенсивне досягнення фізіологічної норми біохімічних показників крові експериментальних щурів у порівнянні з використанням ібупрофену. Рівень норми для холінестерази в крові щурів, яким перорально вводився модифікований калікс[4]арен досягається вже на 4 добу терапії, для ібупрофену норма не досягається на 10 добу. Рівень серомукоїд і сіалових кислот нормалізується більш інтенсивно у випадку застосування нової сполуки. Біохімічна норма вмісту загального білка досягається на 5 добу експерименту для модифікованого калікс[4]арена і на 7 добу — для ібупрофену. Більш ефективна дія нової сполуки може бути пов'язано з високою ліпофільністю молекули, завдяки чому досягається більш висока тривалість терапії.

Ключові слова: запалення, калікс[4]арен, ібупрофен, біохімічні показники крові.

Summary

DYNAMICS OF BLOOD BIOCHEMICAL PARAMETERS CHANGE RAT ANTI-INFLAMMATORY THERAPY BY MEANS OF CALIX[4]ARENE WITH THE REMNANTS OF IBUPROFEN MOLECULE AT THE LOWER RIM

Alexandrova A.I.

Work is dedicated to the study of dynamics of changes in some blood biochemical parameters of rats with anti-inflammatory therapy modified calix[4]arene by oral administration compared with ibuprofen. Modified Calix[4]arene contains the remainder of the molecule of ibuprofen at the lower rim. On the carrageenan inflammation model, it was shown that oral administration of modified calix[4]arene provides more rapid and intense achievement of physiological norm of blood biochemical parameters of the experimental rats in comparing with ibuprofen. Level standards for holinesterase in the blood of rats, which was orally administered modified calix[4]arene was achieved already at 4 days of therapy, the rate of ibuprofen wasn't achieve on 10 day. Level seromucoid and sialic acids gets to normal more rapidly in case of new compound. Biochemical rate of total protein content is reached on the 5th day of the experiment for the modified calix[4]arene and on the 7th day — for ibuprofen. More effective action of a new compound can be related with the high lipophilicity of the molecule, which results in a higher duration of therapy.

Keywords: inflammation, calix[4]arene, ibuprofen, biochemical parameters of blood.

Впервые поступила в редакцию 15.10.2014 г. Рекомендована к печати на заседании редакционной коллегии после рецензирования