

УДК 615.24-005.98:612.215.]-92.9

Т. О. Лой, Т. І. Тюпка, Н. М. Кононенко, С. В. Колісник, В. А. Волковой
Національний фармацевтичний університет**ПРОТИЗАПАЛЬНІ ВЛАСТИВОСТІ
МЕТИЛОВОГО ЕСТЕРУ
N- [(2-ОКСОІНДОЛІНІЛІДЕН-3)-2-ОКСІАЦЕТИЛ]-
АМІНООЦТОВОЇ КИСЛОТИ**

Експериментально встановлені виражені протизапальні властивості метилового естеру N- [(2-оксоіндолініліден-3)-2-оксіацетил]-амінооцтової кислоти. Досліджувана сполука проявляє високу антиексудативну активність (76,7%), що на 15% перевершує дію препарату порівняння вольт арену, а також анальгетичну активність на рівні анальгіну (44,5%) та чинить виражений гіпотермічний ефект.

Ключові слова: метиловий естер N- [(2-оксоіндолініліден-3)-2-оксіацетил]-амінооцтової кислоти; антиексудативна, жарознижуюча, анальгетична активність

ВСТУП

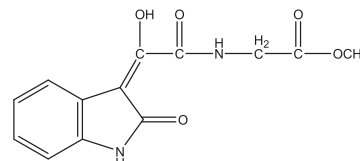
Перспективи застосування нестероїдних протизапальних препаратів (НПЗП) у різних галузях медицини на сьогодні не викликають сумнівів. Про ефективність НПЗП у лікуванні болювого синдрому та запалення достовірно свідчать публікації провідних спеціалістів [1, 2, 4, 9, 10]. Разом з тим однією з актуальних проблем сучасної лікарської практики є не тільки усунення болю та інших ознак запалення, але і відсутність чи принаймні мінімальний ризик шкідливого впливу НПЗП на організм пацієнта, а саме: порушення з боку кишково-шлункового тракту, гепатотоксичні прояви, алергічні реакції, порушення з боку серцево-судинної системи та крові, прояви нефротоксичності, розлади мозкового кровообігу та ін. [5, 6, 7, 8]. Таким чином, необхідність пошуку нових ефективних та малотоксичних протизапальних засобів не викликає сумнівів. Великий інтерес у цьому плані викликають нові похідні N- [(2-оксоіндолініліден-3)-2-оксіацетил]-аміно кислот, синтезовані співробітниками кафедри аналітичної хімії Національного фармацевтичного університету під керівництвом професора В. В. Болотова.

Метою дослідження стало вивчення антиексудативної, анальгетичної та жарознижуючої активності метилового естеру N- [(2-оксоіндолініліден-3)-2-оксіацетил]-амінооцтової кислоти.

© Т. О. Лой, Т. І. Тюпка, Н. М. Кононенко,
С. В. Колісник, В. А. Волковой, 2010

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Об'єкт дослідження — метиловий естер N-[(2-оксоіндолініліден-3)-2-оксіацетил]-амінооцтової кислоти, формула якого наступна:



[2-Hydroxy-2-(2-oxo-1,2-dihydro-indol-3-ylidene)-acetyl-amino]-acetic acid methyl ester

$C_{13}H_{12}N_2O_5$
Exact Mass: 276,0746
Mol. Wt.: 276,2448
m/e: 276.0746 (100.0%), 277.0780 (14.5%), 278.0789 (1.0%)
C, 56,52; H, 4,38; N, 10,14; O, 28,96

Експерименти проведені на 90 білих нелінійних щурах-самцях масою 180–200 г, які знаходилися на стандартному харчовому і водному раціоні згідно з санітарно-гігієнічними нормами. Протягом експерименту з тваринами обходилися згідно з міжнародними принципами «Європейської конвенції захисту хребетних тварин, яких використовують для експериментальних і інших наукових цілей» (Страсбург, 18.03.1986) і «Загальних етичних принципів досліджень на тваринах» (Україна, 2001).

Антиексудативну активність визначали на моделі ексудативного карагенінового запалення задньої лапки щурів за допомогою онкометра. Експеримент проводили на 30 щурах, розподілених на 3 групи; 1-ша група — контроль (без лікування); 2-га група — щури, яким вводили внутрішньошлунково водний розчин

метилового естеру N- [(2-оксоіндолініліден-3)-2-оксіацетил]-амінооцтової кислоти в ефективній дозі 8,0 мг/кг; 3-тя група — щури, яким вводили внутрішньошлунково вольтарен («Novartis Pharma», Швейцарія) у дозі 8 мг/кг. Антиексудативну активність оцінювали за здатністю зменшувати набряк задньої лапки дослідних тварин на момент максимального його прояву (через 4 години після субплантарного введення 0,1 мл 1 % водного розчину карагеніну) і визначали за формулою: $A = 100\% - (P_d \times 100\%)$; Pк, де: A — антиексудативна активність; Pд — приріст об'єму лапи у дослідній групі; Pк — приріст об'єму лапи у контрольній групі [3].

Дослідження аналгетичної активності проводили на моделі «оцтових корчів» на 30 щурах, розподілених на 3 групи: 1-ша група — контроль (без лікування); 2-га група — щури, яким вводили внутрішньошлунково водний розчин метилового естеру N- [(2-оксоіндолініліден-3)-2-оксіацетил]-амінооцтової кислоти в ефективній дозі 8,0 мг/кг; 3-тя група — щури, яким вводили внутрішньошлунково водний розчин анальгін («Дарниця», Україна) у дозі 50 мг/кг. Оцтові корчі відтворювали шляхом введення 0,75 % водного розчину оцтової кислоти у дозі 1 мл на 100 г маси тіла щура. Підрахунок корчів проводили через 20 хв після внутрішньошлункового введення оцтової кислоти протягом 30 хв. Досліджувані сполуки вводили внутрішньошлунково за допомогою спеціального зонду за 30 хв до введення 0,75 % водного розчину оцтової кислоти. Аналгетичну активність виражали у відсотках зниження числа оцтових корчів у дослідних групах тварин у порівнянні з контрольною [3].

Жарознижуючу активність визначали на 30 щурах, розподілених на 3 групи (аналогічних групам при визначенні антиексудативної активності) на моделі пірогенальної гарячки, яку відтворювали шляхом внутрішньовенного введення пірогеналу (ДУ ПІЕМ ім. Н.Ф. Гамалеї, Росія) у дозі 500 МПД (50 мкг) на 1 кг маси тіла щура. Метилловий естер N- [(2-оксоіндолініліден-3)-2-оксіацетил]-амінооцтової кислоти та препарат порівняння (вольтарен) вводили внутрішньошлунково через 2 год після введення пірогеналу на фоні максимального підвищення температури. Динаміку зміни температури реєстрували відносно контрольних тварин щогодини протягом 3 год у прямій кишці термометром. Жарознижуючу активність оцінювали за здатністю знижувати температуру тіла експериментальних тварин у порівнянні з контролем [3].

Результати досліджень обробляли статистично з використанням t-критерію Стьюдента.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Аналіз отриманих даних свідчить про те, що метилловий естер N- [(2-оксоіндолініліден-3)-2-оксіацетил]-амінооцтової кислоти має виражені протизапальні властивості. Встановлено, що досліджувана речовина зменшує карагеніновий набряк задньої лапи щурів через 4 год на 76,7 % і порівняно з вольтареном має вищу антиексудативну активність (на 15,4 %) (табл. 1).

Відомо, що нестероїдні антифлогістики поряд з антиексудативною проявляють також і знеболювальну дію, тому нова сполука була досліджена нами на наявність аналгетичного ефекту. На моделі «оцтових корчів» у щурів було встановлено,

Таблиця 1

АНТИЕКСУДАТИВНА АКТИВНІСТЬ МЕТИЛОВОГО ЕСТЕРУ N-[(2-ОКСОІНДОЛІНІЛІДЕН-3)-2-ОКСІАЦЕТИЛ]-АМІНООЦТОВОЇ КИСЛОТИ НА МОДЕЛІ КАРАГЕНІНОВОГО НАБРЯКУ ЗАДНЬОЇ ЛАПКИ ЩУРІВ (n=30)

Об'єкт дослідження	Приріст об'єму лапки через 4 год, ум.од.	Антиексудативна активність, %
Контроль	1,42±0,03	-
Метилловий естер N-[(2-оксоіндолініліден-3)-2-оксіацетил]-амінооцтової кислоти	0,33±0,02*/**	76,7
Вольтарен	0,55±0,01*	61,3

Примітки:

- * - $p \leq 0,05$ відносно контролю;
- ** - $p \leq 0,05$ відносно вольтарену.

що метиловий естер N- [(2-оксоіндолініліден-3)-2-оксіяцетил]-амінооцтової кислоти проявляє достатньо високу аналгетичну активність, яка складала 44,5 %, але не перевищує знеболювальний ефект препарату порівняння анальгін, аналгетична активність якого складала 48,6 % (табл. 2). Зменшення порогу больової чутливості тварин на моделі «оцтових корчів» під впливом метилового естеру N- [(2-оксоіндолініліден-3)-2-оксіяцетил]-амінооцтової кислоти свідчить про зв'язок аналгетичного ефекту даної сполуки з пригніченням біохімічних альгогенів: кінінів, простагландинів, біогенних амінів, виділення яких викликано оцтовою кислотою [3].

Аналіз результатів дослідження жарознижуючої дії метилового естеру N-[(2-оксоіндолініліден-3)-2-оксіяцетил]-амінооцтової кислоти показав, що досліджувана сполука вже через 1 год після введення її в ефективній дозі знижує температуру тіла піддослідних щурів на 1,4 °С, а через 3 год спостерігали нормалізацію температури тіла щурів (38,2 °С). Слід за-

значити, що гіпотермічний ефект метилового естеру N- [(2-оксоіндолініліден-3)-2-оксіяцетил]-амінооцтової кислоти перевищував ефект вольтарену, який через 1 год після введення знижував температуру на 0,5 °С, а через 3 год температура наближалась до вихідних показників, перевищуючи її на 0,3 °С (табл. 3).

ВИСНОВКИ

Метиловий естер N- [(2-оксоіндолініліден-3)-2-оксіяцетил]-амінооцтової кислоти перевершує за антиексудативною та жарознижуючою дією препарат порівняння вольтарен, а також має високу аналгетичну активність (44,5 %), близьку до активності анальгін.

ПЕРЕЛІК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ ІНФОРМАЦІЇ

1. Викторов А. П. Основные принципы получения и анализа информации о побочных реакциях при применении нестероидных противовоспалительных лекарственных

Таблиця 2

АНАЛГЕТИЧНА АКТИВНІСТЬ МЕТИЛОВОГО ЕСТЕРУ N-[(2-ОКСОІНДОЛІНІЛІДЕН-3)-2-ОКСІАЦЕТИЛ]-АМІНООЦТОВОЇ КИСЛОТИ НА МОДЕЛІ «ОЦТОВИХ КОРЧІВ» У ЩУРІВ (n=30)

Об'єкт дослідження	Кількість корчів за 30 хв	Аналгетична активність, %
Контроль	65,7±2,8	-
Метиловий естер N-[(2-оксоіндолініліден-3)-2-оксіяцетил]-амінооцтової кислоти	36,5±3,2*	44,5
Анальгін	33,8±2,1*	48,6

Примітка. * — $p \leq 0,05$ відносно контролю.

Таблиця 3.

ГІПОТЕРМІЧНИЙ ЕФЕКТ МЕТИЛОВОГО ЕСТЕРУ N-[(2-ОКСОІНДОЛІНІЛІДЕН-3)-2-ОКСІАЦЕТИЛ]-АМІНООЦТОВОЇ КИСЛОТИ НА МОДЕЛІ ПІРОГЕНАЛОВОЇ ГАРЯЧКИ (n=30)

Об'єкт дослідження	Температура тіла, °С				
	вихідні дані	через 2 години після введення пірогеналу	через 1 годину після введення досліджуваних сполук	через 2 години після введення досліджуваних сполук	через 3 години після введення досліджуваних сполук
Контроль	38,4±0,11	39,6±0,13	39,6±0,12	39,4±0,12	39,2±0,08
Метиловий естер N-[(2-оксоіндолініліден-3)-2-оксіяцетил]-амінооцтової кислоти	38,2±0,12	39,9±0,12	38,5±0,14*/**	38,3±0,11*/**	38,2±0,09*/**
Вольтарен	38,3±0,09	39,7±0,10	39,1±0,13*	38,8±0,12*	38,6±0,10*

Примітки:

1. * — $p \leq 0,05$ відносно контролю;
2. ** — $p \leq 0,05$ відносно вольтарену.

- средств // Укр. мед. вісник. Therapia. — № 3 (35). — С. 11–19.
2. Гуревич К. Г. Топическое применение нестероидных противовоспалительных средств // Фарматека. — 2005. — № 20. — С. 86–88.
 3. Доклінічні дослідження лікарських засобів: [метод. рекомендації] / За ред. член-кор. АМН України О. В. Стефанова. — К.: Авіценна, 2001. — 528 с.
 4. Зупанец І. А. Клинический выбор нестероидных противовоспалительных средств и ненаркотических анальгетиков: [современные подходы] / И. А. Зупанец, Н. В. Дедух, Н. П. Безуглая // Современные аспекты рационального обезболивания в медицинской практике. — К., 2000. — С. 31–35.
 5. Кашуба О. В. Побічні реакції, спричинені нестероїдними препаратами: сучасний стан проблеми в Україні//Укр. мед. часопис. — 2009. — № 5 (73). — С. 80–84.
 6. Насонов Е. Л. Кардиоваскулярные осложнения ингибиторов ЦОГ-2: вопросов больше, чем ответов // Рус. мед. журн. — 2005. — № 7 (13). — С. 383–390.
 7. Подплетняя Е. А. Механизмы гастродуоденотоксичности нестероидных противовоспалительных средств / Е. А. Подплетняя, В. И. Мамчур // Журн. АМН Украины. — 2005. — Т. 11, № 1. — С. 47–62.
 8. Шуба Н. М. Гепатотоксичность НПВП: существует ли реальная угроза? / Н. М. Шуба, Т. Д. Воронова // Укр. ревматол. журн. — 2005. — № 1 (35). — С. 33–38.
 9. Щекина Е. Г. НПВС — проблемы безопасности / Е. Г. Щекина, С. М. Дроговоз, В. В. Страшный // Провизор. — 2003. — № 4. — С. 24–28.
 10. Яковлева Л. В. Механизмы фармакологического действия ненаркотических анальгетиков и нестероидных противовоспалительных препаратов / Л. В. Яковлева, О. Н. Шаповал, И. А. Зупанец // Современные аспекты рационального обезболивания в медицинской практике. — К., 2000. — С. 6–11.

УДК 615.24–005.98:612.215.]-092.9

Т. А. Лой., Т. И. Тюпка, Н. Н. Кононенко, С. В. Колесник, В. А. Волковой

ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ СВОЙСТВА МЕТИЛОВОГО ЭФИРА

N- [(2-ОКСОИНДОЛИНИЛИДЕН-3)-2-ОКСИАЦЕТИЛ]-АМИНОУКСУСНОЙ КИСЛОТЫ

Экспериментально установлены выраженные противовоспалительные свойства метилового эфира N- [(2-оксоиндолинилиден-3)-2-оксиацетил]-аминоуксусной кислоты. Исследованное соединение проявляет высокую антиэкссудативную активность (76,7%), что на 15% превосходит действие препарата сравнения вольтарена; а анальгетическую активность — на уровне анальгина (44,5%), а также оказывает выраженный гипотермический эффект.

Ключевые слова: метиловый эфир N-[(2-оксоиндолинилиден-3)-2-оксиацетил]-аминоуксусной кислоты; антиэкссудативная, жаропонижающая, анальгетическая активность

UDC: 615.24–005.98:612.215.] -092.9

T. O. Loy, T. I. Tyupka, N. M. Kononenko, S. V. Kolisnyk, V. A. Volkovoy

INFLAMMATORY PROPERTIES OF METHYL ESTER

N- [(2-OXOINDOLINILIDEN-3)-2-OXIACETIL] AMINOACETIC ACID

Experiments have revealed the pronounced anti-inflammatory properties of methyl N- [(2-oxoindoliniliden-3)-2-oxiastetil] aminoacetic acid. Compound investigated exhibits high antiexudative activity (76,7%), which is 15% superior to the reference drug Voltaren; analgesic activity is at the level of Analgin (44,5%), as well as a pronounced hypothermic effect.

Key words: methyl eter N- [(2-oxoindoliniliden-3)-2-oxiacetil] aminoacetic acid; antiexudative, antipyretic, analgetic activity

Адреса для листування:
61002, м. Харків,
вул. Мельникова, 12.
Кафедра патологічної фізіології
Тел.: (057) 706-30-66

Надійшла до редакції:
01.11.2010