

Механізми протизапальної дії нового похідного тієно[2,3-d]піримідин-6-карбонової кислоти

Яковлєва Л.В., Кошова О.Ю., Литвиненко Г.Л., Лебединець І.О.

Центральна науково-дослідна лабораторія

Національний фармацевтичний університет

м. Харків, Україна

elen_kosh@mail.ru

Нестероїдні протизапальні засоби (НПЗЗ) є однією з основних фармакологічних груп лікарських препаратів. Як найбільш часто вживані і лідируючі за частотою побічних ефектів (група А) НПЗЗ займають особливе місце. Більше 30 млн. пацієнтів у світі щодня приймають НПЗЗ, причому у 2/3 випадків – без призначення та контролю лікаря. Щорічно зростають кількість госпіталізацій і смертей, пов'язаних з ускладненнями НПЗЗ-терапії, та економічні витрати на їх лікування. Основним механізмом дії найбільш відомих, доступних та ефективних НПЗЗ – традиційних похідних гетероциклів: диклофенаку, ібупрофену, індометацину та ін., є невивіркове інгібування циклооксигенази 1 і 2. За рахунок даного механізму вказані НПЗЗ виявляють низку характерних побічних ефектів: гастротоксичність, гепатотоксичність, нефротоксичність, тощо. Препарати останнього покоління – селективні інгібітори циклооксигенази 2 (целекоксиб, рофікоксиб, мелоксикам) також не є абсолютно безпечними, оскільки мають побічні ефекти, пов'язані з механізмом їх дії: гепатотоксичність, підвищення тромбоутворення та інші. Отже, проблема небезпечності застосування НПЗЗ залишається одним з пріоритетних напрямків медицини, що обумовлює актуальність та доцільність створення саме безпечних та ефективних протизапальних лікарських засобів.

Метою даної роботи стало визначення механізму протизапальної дії нової сполуки, яка за результатами скринінгу серед похідних тієно[2,3-d]піримідин-6-карбонової кислоти виявила найбільшу активність. Досліди проведені на щурах самцях та мишах самцях.

На моделі карагенінового набряку речовина-лідер у діапазоні доз 1-10 мг/кг виявила протизапальну активність (ПЗА) на рівні 46-73 %, що дозволяє припустити вплив на медіатори запалення: гістамін, серотонін, кініні, простагландини. Найбільшу ПЗА на даній моделі похідне карбонової кислоти виявляє у дозі 1 мг/кг та не поступається за ефективністю препарату порівняння (ПП) таблеткам «Ортофен».

Для уточнення механізму дії та більш поглибленого вивчення протизапальних властивостей речовини-лідера досліджували її активність на моделі набряку, викликаного зимозаном, який ініціює вивільнення лейкотриєнів, а також в умовах порушення проникності гематоплеврального бар'єру – набряку легень.

В умовах зимозанового набряку стопи досліджувана речовина не виявляє суттєвої ПЗА. У той же час активність препарату порівняння (ПП) кверцетину, який пригнічує ліпооксигеназний шлях перетворення арахідонової кислоти, складала 30 %. Одержані результати дозволяють зробити висновок про відсутність у речовини-лідера антиліпоксигеназної дії як складової протизапального ефекту.

На експериментальній моделі набряку легенів у щурів, викликаного внутрішньоочеревинним введенням 6% розчину амонію хлориду (NH_4Cl), встановлено виразну протизапальну активність досліджуваної речовини. Профілактичне введення речовини-лідера у дозі 1 мг/кг подовжувало час життя тварин – загибель відбувалася в інтервалі 15-25 хв. у порівнянні з групою позитивного контролю, де загибель тварин реєстрували на 10-20 хв. При збільшенні дози досліджуваної речовини до 10 мг/кг 4 тварини залишалися живими протягом 2-х годин, загибель відмічалась лише у 3-х щурів через 25-35 хв. Антиексудативна активність сягала 70%. Для ПП лорноксикаму була характерна поступова загибель тварин через 25-50 хв. після відтворення патології, двоє щурів вижило протягом 2-х годин, хоча їх загальний стан був важким. Визначення низки маркерів запалення показало зниження рівня прозапального цитокіну ІЛ-1 β та білка гострої фази (СРБ). Найбільш виразну дію визначено при застосуванні речовини-лідера у дозі 10 мг/кг. Різниця між ефективністю речовини-лідера в дозі 10 мг/кг мала статистично значущий характер порівняно з ефективністю у дозі 1,0 мг/кг. Під впливом ПП лорноксикаму відмічалось вірогідне зниження вмісту усіх показників відносно групи позитивного контролю. Однак, вміст ІЛ-1 β був статистично вищим за рівень інтактного контролю, а вміст СРБ – вищим за показник інтактних тварин і тварин, які отримували досліджувану речовину у дозі 10 мг/кг.

Отже, відповідно до отриманих даних, нове похідне тієно[2,3-d]піримідин-6-карбонової кислоти виявляє виразну протизапальну дію, механізм якої реалізується через антициклооксигеназний вплив, що приводить до пригнічення синтезу простагландинів. Найбільш виразну протизапальну активність речовина-лідер виявляє у дозі 10 мг/кг.