

УДК 615.275.4.015.4

О. В. Нікітін, асп.

Одеський національний університет ім. І. І. Мечникова,
кафедра фармацевтичної хімії,
вул. Дворянська, 2, Одеса, 65026, Україна

ПРОТИЗАПАЛЬНА ДІЯ НОВОЇ КООРДИНАЦІЙНОЇ СПОЛУКИ ГЕРМАНІЮ З ГІДРАЗИДОМ ІЗОНІКОТИНОВОЇ КИСЛОТИ

Вивчено вплив координаційної сполуки германію з гідразидом ізонікотинової кислоти ($\text{GeCl}_4 \cdot 4\text{ГІНК}$) та його ліганду – гідразиду ізонікотинової кислоти (ГІНК) на антиексудативну активність. Показано, що сполука $\text{GeCl}_4 \cdot 4\text{ГІНК}$ володіє найбільш вираженою протизапальною активністю через 90 хв. після введення зимозану.

Висловлено припущення, що сполука $\text{GeCl}_4 \cdot 4\text{ГІНК}$ при запальному процесі є інгібітором ліпоксигеназного шляху перетворення арахідонової кислоти. Що стосується ГІНК, то дана речовина значного фармакологічного ефекту не виявила.

Ключові слова: германій, координаційні сполуки, протизапальна активність

Сучасні нестероїдні протизапальні засоби (НПЗЗ) завдяки дуже важливим біологічним ефектам – інгібуванню біосинтезу простагландинів (ПГ), спроможності виражено пригнічувати ексудацію і проліферацію - викликають значний інтерес дослідників, які займаються вивченням механізмів дії і пошуком нових НПЗЗ.

Виходячи з характеристики (хімічної структури та властивостей) найбільш активних НПЗЗ: індометацину, диклофенака-натрію, піроксикаму та бутадіону, можна вважати, що ці препарати пригнічують ексудацію, гіпертермію, практично не впливають на протікання альтернативного запального процесу, є ненаркотичними анальгетиками. Проте всі вони виявляють виражену ulcerогенну, гепатотоксичну дію, несприятливо впливають на процеси метаболізму у міокарді, суглобовому хрящі [1]. Ці прояви дії НПЗЗ, як позитивні, так і негативні, є наслідком їх основного механізму дії - впливу на ПГ.

Як було зазначено, при тривалому застосуванні сучасних НПЗЗ – інгібіторів циклооксигенази (ЦОГ) серед зазначених негативних властивостей найчастіше виявляється порушення трофіки слизової оболонки шлунка. Механізм цієї побічної дії НПЗЗ пов'язаний з порушенням метаболізму арахідонової кислоти в бік посиленого утворення лейкотрієнів – продуктів її ліпоксигеназного перетворення. Згідно з сучасними уявленнями простагландини групи E інтенсифікують мікроциркуляцію крові у слизовій оболонці, тим самим покращують трофіку, у той час як лейкотрієнів відносять до агресивних факторів.

У зв'язку з цим одним із найбільш сучасних підходів при проведенні скринінгу є пошук речовин-інгібіторів ліпоксигеназного шляху перетворення арахідонової кислоти.

Існує припущення, що розуміння ролі координаційних сполук у біосистемах може послужити ключем до створення нових класів ефективних лікарських засобів [2]. При вивченні дії координаційних сполук металів на організм тварин і людини виявилось, що у цьому випадку спостерігається не тільки зменшення токсичності металу, але й посилення біоефекту всіх складових – і біоліганду, і металу [3]. Особливий інтерес як біоліганди становлять природні метаболіти (вітаміни, амінокислоти, пептиди). Підбираючи метали і ліганди, можна створити речовини з направленою специфічною активністю і мінімальною токсичністю.

Ці принципи і були покладені в основу створення нової біологічно активної речовини – координаційної сполуки германію з гідразидом ізонікотинової кислоти. Германій був обраний не випадково; його сполуки відрізняються високою фармакологічною активністю і відносно низькою токсичністю [4]. Доведено, що різні сполуки германію мають протизапальні, антибактеріальні, антивірусні, протисудомні та інші властивості [5, 6].

Метою дослідження було вивчення впливу на антиексудативну активність координаційної сполуки германію з гідразидом ізонікотинової кислоти ($\text{GeCl}_4 \cdot 4\text{ГІНК}$) та самого біоліганду – гідразиду ізонікотинової кислоти (ГІНК).

Матеріали та методи

Дослідження проводили на білих безпородних мишах масою 15 – 26 г з модельованим гострим асептичним запаленням, індукованим зимозаном. У ролі НПЗЗ були використані: координаційна сполука германію з гідразидом ізонікотинової кислоти ($\text{GeCl}_4 \cdot 4\text{ГІНК}$) та біоліганд – гідразид ізонікотинової кислоти (ГІНК), яких вводили одноразово внутрішньощлунково за 1 годину до субплантарного введення зимозану в дозах 0,1 мл на одну тварину у вигляді 2% суспензії. Антиексудативну активність речовин, що вивчалися, визначали за товщиною стоп. Товщина стоп вимірювалася через 0,5; 1; 1,5; 2 години після введення зимозану [7]. Отриманні результати опрацьовували методами варіаційної статистики з використанням критеріїв Фішера-Ст'юдента [8], застосовуючи програму Excel-97.

Результати та їх обговорення

Отримані результати свідчать (рис. 1), що деякий час після введення зимозану досліджувані речовини істотного впливу на антиексудативну активність не виявляли. Про це говорить той факт, що протягом перших 30 хв. після введення зимозану відбувається інтенсивне утворення набряку.

Аналіз результатів, отриманих через 60 хв. після введення зимозану, свідчить про певні прояви фармакологічного ефекту досліджуваних речовин.

Найбільш виражений ефект виявила сполука $\text{GeCl}_4 \cdot 4\text{ГІНК}$ через 90 хв. після введення зимозану, в той час як ГІНК у даний строк досліду був менш ефективним.

Через 120 хв. після введення зимозану спостерігається зменшення фармакологічної активності досліджуваних речовин.

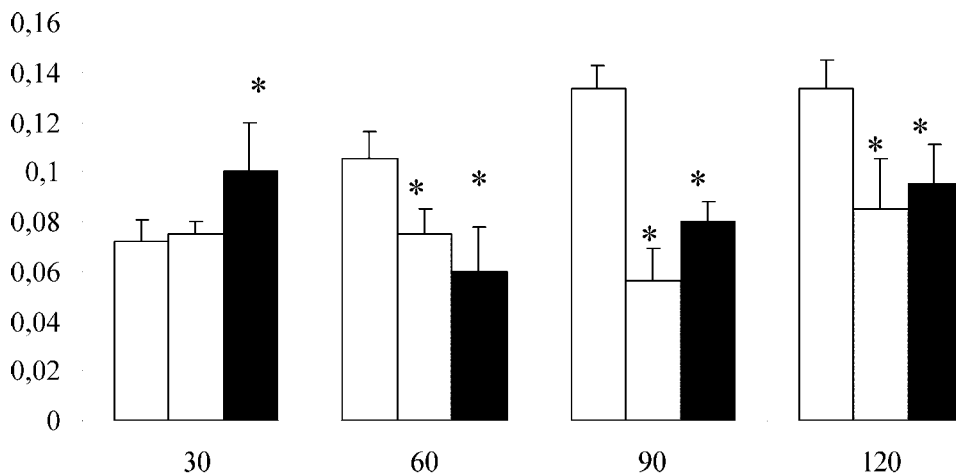


Рис. 1. Протизапальна дія досліджуваних речовин у динаміці по осі ординат – товщина стоп, мм; по осі абсцис – час, хв
□ – контроль+зимозан, ▨ – $\text{GeCl}_4 \cdot 4\text{ГІНК}$, ■ – ГІНК, * – $p < 0,05$ у порівнянні з контролем

Таким чином, при вивченні антиексудативного ефекту координаційної сполуки $\text{GeCl}_4 \cdot 4\text{ГІНК}$ та ГІНК було виявлено, що найбільш вираженою протизапальною активністю володіє сполука $\text{GeCl}_4 \cdot 4\text{ГІНК}$ через 90 хв. після введення зимозану. Можна припустити, що ця сполука при запальному процесі є інгібітором ліпоксигеназного шляху перетворення арахідонової кислоти. У зв'язку з цим доцільно подальше вивчення цієї сполуки. Що стосується ГІНК, то дана речовина значного фармакологічного ефекту не виявила.

Література

1. Чекман И. С. Осложнения фармакотерапии. – К.: Здоров'я, 1980. – 235 с.
2. Кукушкин Ю. Н. Соединения высшего порядка. – Л.: Химия, 1991. – 110 с.
3. Акбаров А. Б., Харитонов Ю. Я., Исламов М. Н. // Журн. неорг. хим. – 1993. – Т. 38, №2. – С. 312 – 326.
4. Шемонаева К. Ф., Кресюн В. Й., Сейфуліна І. Й., Щербаков С. В. Фармакокінетична характеристика координаційної сполуки германію з нікотинамідом // Клінічна фармація, 2001. – Т. 5, №3. – С. 53 – 56.
5. Лукевиц Э. Я., Гар Т. К., Игнатович Л. М., Миронов В. Ф. Биологическая активность германия. – Рига: Зинатне, 1990. – 191 с.

6. *Pat.* 45-216722 Japan (1997). Organogermanium compounds / Kakimoto N. – С. А. – 1997. – Vol. 48.
7. *Gado K., Gigler G.* Zymosan inflammation: A new method suitable for evaluating new antiinflammatory drugs // *Agents and Actions.* – 1991. – V. 32, №1 – 2. – P. 119 – 121.
8. *Ракицкий П. Ф.* Биологическая статистика. – М.: Высшая школа, 1973. – 320 с.

А. В. Нікітін

Одесский национальный университет им. И. И. Мечникова,
кафедра фармакологической химии,
ул. Дворянская, 2, Одесса, 65026, Украина

**ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНОЕ ДЕЙСТВИЕ НОВОГО
КООРДИНАЦИОННОГО СОЕДИНЕНИЯ ГЕРМАНИЯ С
ГИДРАЗИДОМ ИЗОНИКОТИНОВОЙ КИСЛОТЫ**

Резюме

Изучено влияние координационного соединения германия с гидразидом изоникотиновой кислоты ($\text{GeCl}_4 \cdot 4\text{ГИНК}$) и его лиганда гидразида изоникотиновой кислоты (ГИНК) на антиэкссудативную активность. Показано, что соединение $\text{GeCl}_4 \cdot 4\text{ГИНК}$ обладает наиболее выраженной противовоспалительной активностью через 90 мин после введения зимозана. Высказано предположение, что соединение $\text{GeCl}_4 \cdot 4\text{ГИНК}$ при воспалительном процессе является ингибитором липоксигеназного пути превращения арахидоновой кислоты. Что касается ГИНК, то данное вещество значительного фармакологического эффекта не показало.

Ключевые слова: германий, координационные соединения, противовоспалительная активность.

O. V. Nikitin

Odessa National I. I. Mechnikov University,
Department of Pharmacological Chemistry,
Dvoryanskaya St., 2, Odessa, 65026, Ukraine

**ANTIINFLAMMATORY ACTIVITY OF NEW COORDINATING
COMPOUND OF GERMANIUM WITH ISONICOTINIC ACID
HYDRAZIDE**

Summary

The influence of coordinating compound of Germanium with isonicotinic acid hydrazide on the anti-exudative activity has been studied. It was shown that the combination of Germanium with isonicotinic acid hydrazide had the most expressed activity in 90 min after introduction of zymosan. It is supposed that the compound of Germanium with isonicotinic acid hydrazide at inflammation is an inhibitor of lipoxigenase pathway of arachidonic acid cascade.

Key words: germanium, coordinating compounds, anti-inflammatory activity.