

УДК 541.49: 547.288.3: 615.276.

ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНАЯ АКТИВНОСТЬ НОВЫХ КОМПЛЕКСОВ SnCl_4 С САЛИЦИЛОИЛГИДРАЗОНАМИ БЕНЗАЛЬДЕГИДА И 4-БРОМБЕНЗАЛЬДЕГИДА

Александрова А.И., Прокопчук Е.Г., Шматкова Н.В., Сейфуллина И.И., Кравченко И.А.

Одесский национальный университет им. И.Мечникова, Одесса, Украина
Одесский национальный политехнический университет, Одесса, Украина
pochtawt@me.com

Статья посвящена исследованию противовоспалительных свойств комплексных соединений SnCl_4 с салицилоилгидразонами бензальдегида и 4-бромбензальдегида на модели отеков, вызванных введением гистамина и трипсина. В работе приведены новые данные о противовоспалительной активности изучаемых комплексов в диапазоне 1 - 24 часа после начала эксперимента.

Ключевые слова: противовоспалительная активность, комплексные соединения, бензальдегид, SnCl_4 , гидразоны.

Вступление

На настоящий момент одной из наиболее важных и изучаемых проблем медицины является воспаление. Принято считать, что воспаление это сформировавшаяся в процессе эволюции защитно-приспособительная реакция организма на патогенный раздражитель и на вызываемое им повреждение. Воспаление относят к фундаментальным патологическим процессам, которые составляют патофизиологическую основу большинства заболеваний человека. Современной медицине известно большое число средств, обладающих противовоспалительной активностью, как из группы стероидных, так и нестероидных препаратов.

Производные салициловой кислоты, относящиеся к группе нестероидных препаратов, являются классическими противовоспалительными средствами [1,2], а также оказывают выраженное жаропонижающее, обезболивающее, кератолическое и антиоксидантное действие [3]. Препараты комплексного действия составляют особый интерес для лечения больных. При одновременном поступлении в организм компонентов комбиниро-

ванных препаратов, можно наблюдать ряд преимуществ: усиливается терапевтическое действие компонентов комплекса, данные препараты легче переносятся больными, исключается полипрагмазия в процессе лечения.

В этом плане представляло интерес изучение противовоспалительного действия комплексных соединений SnCl_4 с салицилоилгидразонами бензальдегида и 4-бромбензальдегида, а также соединений, которые содержат функциональные группы, входящие в состав комплексов. Ранее было доказано, что комплексные соединения SnCl_4 с салицилоилгидразонами бензальдегида и 4-бромбензальдегида обладают противовоспалительной активностью на модели каррагинан-индуцированного воспаления.[4] В проведенных исследованиях, нами были использованы модели острого асептического воспаления с выраженной отечной реакцией. Для изучения возможных механизмов действия комплексных препаратов использовались следующие модели воспалительного отека: трипсиновая и гистаминовая. Гистамин – один из основных медиаторов воспаления. Под влиянием гистамина наступает реф-

лекторный спазм просвета артериол и прекапилляров, который быстро сменяется расширением всей сосудистой сети зоны воспаления и прежде всего посткапилляров и венул с последующим замедлением кровотока, образованием участков стаза и развитием микротромбозов. В случае использования трипсина происходит активация протеиназактивируемых 2-рецепторов, приводящая к активному синтезу циклооксигеназы-2 [5]. Таким образом, использование данных моделей воспалительного отека с разными механизмами развития воспаления позволяет выделить возможные точки приложения противовоспалительного действия.

Материалы и методы

Исследование проводилось на белых крысах-самцах линии «Вистар» массой 180- 220 г, которые содержались на стандартном рационе вивария со свободным доступом к пище и воде. Все исследования соответствовали правилам «Европейской конвенции защиты позвоночных животных, используемых в экспериментальных и других научных целях» (Страсбург, 1986) [6] и принципам Национального конгресса Украины по биоэтике (Киев, 2003 г.) [7].

Для проведения эксперимента нами были использованы модели острого асептического воспаления, вызывающие выраженный отёк. Воспалительную реакцию вызывали введением следующих растворов флогенов: 0,2 мл 0,1% водного раствора гистамина и 0,2 мл 0,5% водного раствора трипсина. Введение всех флогенов осуществлялось в тыльную поверхность стопы задней лапы крысы [8].

Исследования проводились на 10 группах животных по 5 голов в каждой. За 0,5 ч. до введения воспалительного агента каждая группа животных получала перорально: 1-2 группа – контрольные группы (для гиста-

минового и трипсинового воспалений), соответственно; 3-4 группам – вводили эмульсионные растворы комплексов SnCl_4 с салицилоилгидразами бензальдегида (I) и 4-бромбензальдегида (II) в перерасчете на остаток салициловой кислоты (40 мг/кг), соответственно; 5-6 – вводили эмульсию в твине-80 бензальдегида; 7-8 - вводили эмульсию в твине-80 4-бромбензальдегида; 9-10 группам вводили раствор салициловой кислоты.

Противовоспалительное действие соединения оценивали по изменению морфологических показателей – ширины и объема поражённой конечности животных относительно исходных значений до введения флогенов. Изменение ширины фиксировали электронным штангенциркулем УТ-7201 (фирма YATO, Польша), изменение объема стопы определяли с помощью цифрового плетизмометра (UgoBasile, Китай).

Результаты эксперимента и их обсуждение

Трипсиновое воспаление является быстроразвивающимся острым процессом. Динамика изменения объема стопы при трипсиновом воспалении приведена на рис. 1.

Согласно полученным данным, при использовании комплексного соединения II выраженный противовоспалительный эффект наблюдался уже через час после начала эксперимента и прирост

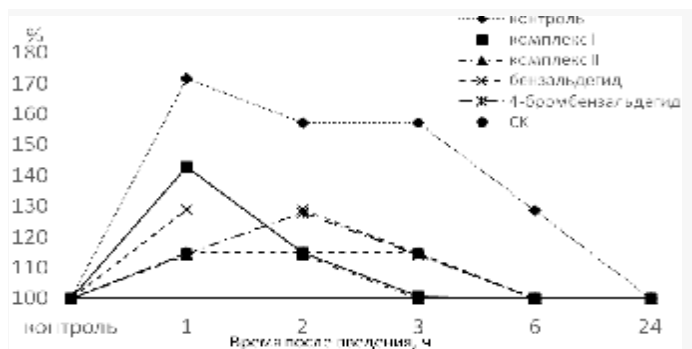


Рис.1. Изменение объема пораженной конечности при трипсиновом воспалении (% от контроля).

Таблица 1

Изменение ширины пораженной конечности при трипсиновом воспалении (% от контроля)

Соединение Время	Контроль группа	Комп- лекс I	Комп- лекс II	Бенз- аль- дегид	4-бром- Бензаль- дегид	СК
0 (контроль)	100 ± 0,1	100 ± 0,1	100 ± 0,1	100 ± 0,1	100 ± 0,1	100 ± 0,1
1	171,7 ± 0,1	154,3 ± 0,1	147,8 ± 0,2	131,3 ± 0,2	139,1 ± 0,4	145,7 ± 0,3
2	169,6 ± 0,2	147,8 ± 0,2	143,5 ± 0,1	125,0 ± 0,2	132,6 ± 0,2	139,1 ± 0,3
3	152,2 ± 0,1	139,1 ± 0,1	139,1 ± 0,1	121,7 ± 0,1	123,9 ± 0,5	130,4 ± 0,3
6	143,5 ± 0,2	123,9 ± 0,1	121,7 ± 0,1	117,4 ± 0,1	119,6 ± 0,6	121,7 ± 0,2
24	100 ± 0,1	100 ± 0,2	100 ± 0,1	100 ± 0,1	100 ± 0,2	100 ± 0,2

I и II. Салициловая кислота обладает противовоспалительным эффектом схожим с действием комплексного соединения II, и через шесть часов после введения салициловой кислоты объем пораженной конечности достиг контрольных показателей. Как следует из приведенных на

объема пораженной конечности составлял всего 14%, в отличие от использования комплексного соединения I, противовоспалительное действие которого было значительно слабее и увеличение объема составило 43%. В контрольной группе животных прирост объема составил 71% от исходных значений. Необходимо отметить, что у животных, которым вводились комплексные соединения I и II, уже через три часа после начала эксперимента, размер и цвет поврежденной лапы вернулись в исходное состояние. Действие салициловой кислоты, бензальдегида и 4-бромбензальдегида использовались в данном эксперименте для установления вклада функциональных групп в общую противовоспалительную активность комплексных соединений

рис 1 данных, бензальдегид и 4-бромбензальдегид также обладают противовоспалительным действием на модели трипсинового отека. Показатели объема пораженной конечности после введения бензальдегида и 4-бромбензальдегида достигли контрольных спустя 6 часов после начала эксперимента, однако 4-бромбензальдегид обладал более выраженным противовоспалительным действием. Возможно, высокая эффективность комплексного соединения II обусловлена синергизмом действия 4-бромбензальдегида и салициловой кислоты, входящих в его структуру. Для оценки противовоспалительного действия биологически-активных веществ, кроме определения изменения объема пораженной конечности, использовали и изменение

ее ширины в месте поражения. Согласно данным, приведенным в табл.1, динамика изменения ширины пораженной конечности своим профилем похожа на изменение объема, но контрольные показатели при использовании всех изучаемых соединений достигаются только в 24 часа после введения флоггена, что, по-видимому, связано с физиологией рассасывания.

На примере гиста-

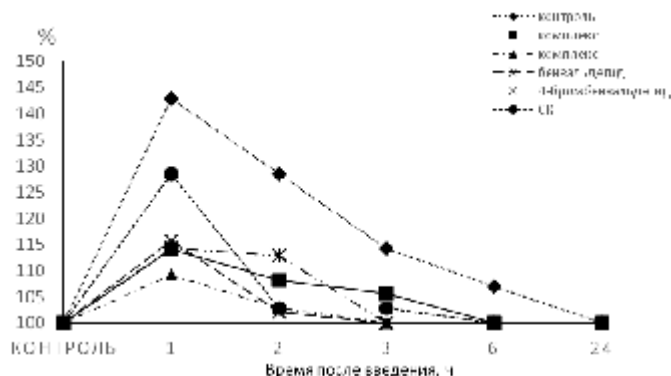


Рис.2 Изменение объема пораженной конечности при гистаминовом воспалении (% от контроля)

Изменение ширины пораженной конечности на модели гистаминового воспаления (% от контроля)

Таблица 2

Соединение Время	Контроль- льная группа	Комплекс I	Комплекс II	Бензаль- дегид	4-бром- бенз- альде- гид	СК
0 (контроль)	100 ± 2,1	100 ± 2,1	100 ± 2,1	100 ± 2,1	100 ± 2,1	100 ± 2,1
1	151,2 ± 2,1	112,7 ± 1,1	117,6 ± 2,2	139,5 ± 1,8	130,2 ± 2,2	122,7 ± 2,3
2	130,2 ± 3,0	104,7 ± 2,2	108,1 ± 1,8	125,6 ± 1,0	127,9 ± 2,2	109,3 ± 2,0
3	118,6 ± 2,0	100 ± 2,2	100 ± 1,8	114,0 ± 1,0	116,3 ± 2,3	104,7 ± 2,3
6	114,0 ± 2,0	100 ± 2,3	100 ± 1,8	102,3 ± 2,0	105,6 ± 2,3	100 ± 2,3
24	100 ± 2,0	100 ± 2,1	100 ± 1,9	100 ± 2,3	100 ± 2,1	100 ± 2,0

Так, через час после начала эксперимента прирост объема пораженной конечности при использовании бензальдегида и 4-бромбензальдегида составил 15%, а через три часа показатели объема достигли контрольных значений.

Как и на модели трипсинового воспаления, изуче-

ние динамики изменения ширины пораженной конечности (табл. 2), после введения комплексных соединений I и II и соединений, входящих в их структуру, показало, что данный показатель по своему профилю совпадает с показателями изменения объема ширины пораженной конечности.

минового воспаления, как и трипсинового, использование комплексных соединений I и II, а также соединений, входящие в структуру комплексов, приводило к снижению воспалительной реакции (рис.2).
Данные, представленные на рис.2 свидетельствуют, что комплексные соединения I и II обладают выраженным противовоспалительным действием также и на модели гистаминового отёка. Так, через час после начала эксперимента прирост объема пораженной конечности для комплексного соединения II составил всего 9%, а уже спустя три часа данные достигли контрольных показателей. Противовоспалительная активность комплексного соединения I не имеет достоверных статистических отличий от показателей комплексного соединения II, так, через 6 часов после начала эксперимента показатели объема пораженной конечности достигли контрольных. В контрольной группе прирост объема пораженной конечности через час после начала эксперимента составил 42,8%, а показатели объема достигли контрольных через 24 часа. Салициловая кислота также оказывает заметный противовоспалительный эффект, но уступает по эффективности комплексным соединениям. На этой модели бензальдегид и 4-бромбензальдегид также обладают выраженной противовоспалительной активностью.

ние динамики изменения ширины пораженной конечности (табл. 2), после введения комплексных соединений I и II и соединений, входящих в их структуру, показало, что данный показатель по своему профилю совпадает с показателями изменения объема ширины пораженной конечности.

Выводы

На основе проведенного исследования было показано, что комплексные соединения SnCl₄ с салицилоилгидразонами бензальдегида и 4-бромбензальдегида обладают выраженным противовоспалительным действием на моделях трипсинового и гистаминового воспалений. Наиболее выраженный вклад в противовоспалительное действие комплексов I и II вносит остаток и салициловой кислоты и в меньшей степени остатки бензальдегида и 4-бромбензальдегида. Также впервые было показано, что бензальдегид и 4-бромбензальдегид обладают собственной выраженной противовоспалительной активностью.

Литература

1. Vane JR. Inhibition of prostaglandin synthesis as a mechanism of action for aspirin-like drugs. *Nat New Biol* 1971; 231:232-235.
2. Насонов Е.Л., Лабезник Л.Б., Мареев В.Ю. и др. Применение нестероидных противовоспалительных препаратов.

- Клинические рекомендации. М., 2006;
3. Randjelovic P., Veljkovic S., Stojiljkovic N., Sokolovic D., Ilic I., Laketic D., Randjelovic D., Randjelovic N. 2015, «The Beneficial Biological Properties of Salicylic Acid», Acta facultatis medicae Naissensis, 32(4), pp. 259-265
 4. Шматкова Н.В. Комплексы [тетрахлоро-(N-4-R-бензилиден-салицилоилгидразинато- N, O) олова (IV)], где R = OCH₃, Br, N(CH₃)₂ и их противовоспалительная активность / Н.В. Шматкова, И.И. Сейфуллина, А.И. Александрова, А.В. Полищук. // Вісник ОНУ. Хімія.- 2013. - Т. 18 (46)-№.2. - С. 16-24
 5. Chen T.L., Lin Y.F., Cheng C.W. 2011, «Anti-inflammatory mechanism of proteinase-activated receptor 2-inhibiting peptide in human synovial cell» J. Biomed. Sci.; No 18, pp. 43
 6. European convention for the protection of vertebrate animals used for experimental and other scientific purposes. — Strasbourg: Council of Europe, 1986. — No 123. — 51 p.
 7. Загально-етичні принципи експериментів на тваринах // Ендокринологія. — 2003. — 8, No 1. — С. 142-145.
 8. Стефанов О. В. Доклинические исследования лекарственных препаратов. — К.: Авиценна, 2001. — 528 с.

References

1. Vane JR. 1971, «Inhibition of prostaglandin synthesis as a mechanism of action for aspirin-like drugs», NatNewBiol; Vol. 231, pp. 232-235.
2. Nasonov E.L., Labeznik L.B., Mareev V.Y. 2006, «The use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. Clinical guidelines» Moscow;
3. Randjelovic P., Veljkovic S., Stojiljkovic N., Sokolovic D., Ilic I., Laketic D., Randjelovic D., Randjelovic N. 2015, «The Beneficial Biological Properties of Salicylic Acid», Acta facultatis medicae Naissensis, 32(4), pp. 259-265
4. Shmatkova N.V., Seifullina I.I., Alexandrova A.I., Polishchuk A.V., «Complexes [tetrahloro-(N-4-R-salitsiloilgidrazinato- benzylidene-N, O) of tin (IV)], where R = OCH₃, Br, N(CH₃)₂ and their anti-inflammatory activity» 2013. Visnyk ONU. Khimii ; Vol. 46, No 2, pp. 16-24. [inRussian]
5. Chen T.L., Lin Y.F., Cheng C.W. 2011, «Anti-inflammatory mechanism of proteinase-activated receptor 2-inhibiting peptide in hu-

- man synovial cell» J. Biomed. Sci.; No 18, pp. 43
6. «European convention for the protection of vertebrate animals used for experimental and other scientific purposes», 1986., Strasbourg: Council of Europe; No 123. pp. 51
7. «General ethical principles of animal experiments», 2003, Endocrinology; Vol. 8, No 1, pp. 142-145. [inUkrainian]
8. Stefanov O.V., 2001, «Preclinical studies of drugs.», Avicenna; pp. 528

Резюме

ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНАЯ АКТИВНОСТЬ НОВЫХ КОМПЛЕКСОВ SnCl₄ С САЛИЦИЛОИЛГИДРАЗОНАМИ БЕНЗАЛЬДЕГИДА И 4-БРОМБЕНЗАЛЬДЕГИДА

Александрова А. И., Прокопчук Е.Г., Шматкова Н.В., Сейфуллина И.И., Кравченко И.А.

В опытах на крысах были изучены противовоспалительные свойства новых комплексных соединений SnCl₄ с салицилоилгидразонами бензальдегида и 4-бромбензальдегида на гистаминовой и трипсиновой моделях асептического воспаления стопы. Был изучен вклад бензальдегида и 4-бромбензальдегида в противовоспалительную активность комплексов. Развитие воспалительного процесса оценивали по изменениям объема и ширины воспаленной стопы. Применение комплексных соединений приводило к нормализации объема и ширины стопы через три часа после начала эксперимента. В контрольной группе ширина и объем воспаленной конечности на 45-70% превышали значение до индукции воспаления. Впервые было доказано, что бензальдегид и 4-бромбензальдегид обладают собственной выраженной противовоспалительной активностью.

Ключевые слова: противовоспалительная активность, комплексные соединения, бензальдегид, трипсин, гистамин.

Summary

ANTI-INFLAMMATORY PROPERTIES OF
NEW COMPLEXES OF SnCl₄ WITH
BENZALDEHYDE AND 4-
BROMOBENZALDEHYDE SALICYLOYL
HYDRAZONES

*Aleksandrova I.O., Prokopchuk E.G.,
Shmatkova N.V., Seyfullina I.I.,
Kravchenko I.A*

Anti-inflammatory properties of new complexes of SnCl₄ with benzaldehyde and 4-bromobenzaldehyde salicyloyl hydrazones the was studied in the rats using models of trypsin- and histamine-induced inflammation of paw. Solutions of benzaldehyde and 4-bromobenzaldehyde were also used to determine their contribution to the anti-inflammatory activity of the complexes. The development of inflammatory process was assessed by changes in the volume and width of the inflamed paw. The use of complexes of SnCl₄ with benzaldehyde and 4-

bromobenzaldehyde salicyloyl hydrazones for treatment resulted in normalization of the width and volume of the inflamed paw following three-hour treatment. In control vs. experimental animals the width and volume of the inflamed paw exceeded the pre-inflammation values by 45-70%. Also, for the first time it has been proven that benzaldehyde and 4-bromobenzaldehyde possess their own anti-inflammatory activity.

Key words: *anti-inflammatory activity, complex compound, benzaldehyde, trypsin, histamine.*

*Впервые поступила в редакцию 12.04.2017 г.
Рекомендована к печати на заседании
редакционной коллегии после рецензирования*

УДК 616.248+616.24-002)-092.9-092:612.015.11.

**ДИНАМІКА ПОКАЗНИКІВ ЛІПОПЕРОКСИДАЦІЇ, АКТИВНОСТІ
АНТИОКСИДАНТНОГО ЗАХИСТУ ТА ПРОТЕЇНАЗО-ІНГІБІТОРНОЇ
СИСТЕМИ В КРОВІ МОРСЬКИХ СВИНОК ПРИ
ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНІЙ БРОНХІАЛЬНІЙ АСТМІ ТА ПНЕВМОНІЇ**

Кравець Б.Б., Любінець Л.А.

*Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького
Кафедра патологічної фізіології*

У роботі встановлено підвищення продуктів ліпопероксидації – дієнових кон'югатів та малонового діальдегіду на 1-у, 14-у і 21-у доби бронхіальної астми та пневмонії. Антиоксидантний захист супроводжувався зростанням активності супероксид-дисмутази та каталази на 1-у і 14-у доби і зниженням цих маркерів на 21-у добу. Також виявлено порушення рівноваги між протеолізом та інгібіторами протеаз у сторону переважання протеолітичної активності на тлі депресії інгібіторів.

Ключові слова: *бронхіальна астма, пневмонія,*

На сьогодні питома вага бронхіальної астми (БА) становить від 0,6 до 2% від усієї патології органів дихання. Досить часто в практичній медицині зустрічаються випадки поєднаної патології, зокрема БА та пневмонії, яка продовжує

залишатись однією з найважливіших медико-соціальних проблем[7]. Усе це свідчить про необхідність проведення глибших наукових досліджень при вивченні патогенезу цих захворювань, зокрема ролі порушень перекисного окис-