

АНГУНОЛИД И 4-ОКСОАНГУНОЛИД КАК ЭФФЕКТИВНЫЕ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ СРЕДСТВА

Сыров В.Н., Исламова Ж.И., Васина О.Е., Бобаев И.Д., Хушбактова З.А.

АНГУНОЛИД ВА 4-ОКСОАНГУНОЛИД САМАРАЛИ ЯЛЛИҒЛАНИШГА ҚАРШИ ДОРИ ВОСИТАЛАР СИФАТИДА

Сыров В.Н., Исламова Ж.И., Васина О.Е., Бобаев И.Д., Хушбактова З.А.

ANGUNOLIDE AND 4-OXYANGUNOLIDE AS AN EFFECTIVE ANTI-INFLAMMATORY AGENTS

Syrov V.N., Islamova J.I., Vasina O.E., Bobaev I.D., Khushbaktova Z.A.

Институт химии растительных веществ им. акад. С.Ю. Юнусова АН РУз

Мақсад: ангунолид ва 4-оксоангунолид препаратларини яллиғланишга қарши хусусиятларини қиёсий баҳолаш. **Материал ва усуллар:** ангунолид ва 4-оксоангунолид препаратларини (10 мг/кг миқдорда кунига бир мартаба 7 кун давомида киритилган) антифлогистик, антиэкссудатив ва антипролифератив фаоллигини вазни 180-200 г бўлган каламушларда ўткир яллиғланишнинг турли моделларида (формалинли, декстранли, серотонинли ва кумуш нитрати) ўрганилди, қиёсий препарат сифатида кортизон ацетат (50 мг/кг) қўлланилди. Олинган рақамларга Стьюдентнинг t-критерийси билан статистик ишонарлиги аниқланди. **Натижа:** препаратларнинг антиэкссудатив фаоллиги барча қўлланилган моделларда 40-60% ташкил қилди, улар грануляцион-фиброзли туқимани ривожланишини 50-60% камайтирди, уларнинг самарадорлиги қиёсий гуруҳга нисбатан 1,5-2 мартаба юқори бўлди. Ангунолид ва 4-оксоангунолид препаратлари турли яллиғланишни кўринишларини даволашда янги биологик фаол моддалар синтезлашда фойдаланиш мумкин. **Хулоса:** ангунолид ва айниқса 4-оксоангунолид юқори антифлогистик таъсирга эга, яллиғланишнинг экссудатив ва пролифератив босқичларини ингибирлайди.

Калит сўзлар: ангунолид, 4-оксоангунолид, кортизон ацетат, яллиғланиш, яллиғланишга қарши препаратлар.

Objective: A comparative study of anti-inflammatory properties of the preparations of angunolide and 4-oxo-guanolide. **Materials and Methods:** Evaluation of antiflogistic, antiexudative and antiproliferative activities of angunolide and 4-oxo-guanolide was carried out on models of acute inflammation (formalin, dextran, serotonin and nitric silver) in rats weighing 180-200 g. The reference drug was cortisone acetate at a dose of 50 mg/kg. **Results:** The antiexudative effect of the preparations on all the models studied was 40-60%, the formation of granulation and fibrous tissue was inhibited by 50-60%, which was more than the preparation of the comparison group by a factor of 1.5-2. Preparations angunolide and 4-oxoangunolide are of interest for the search for new biologically active agents for the etiopathogenetic treatment for various manifestations of inflammation. **Conclusions:** Angunolide and 4-oxo-anguanide (to a greater extent) show a pronounced antiphlogistic effect, inhibiting both the exudative and proliferative phases of inflammation.

Key words: angunolide, 4-oxo-guanolide, cortisone acetate, inflammation, anti-inflammatory agents.

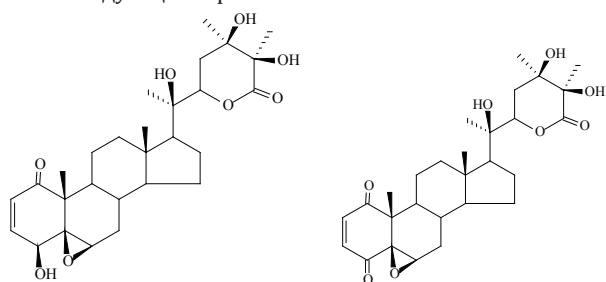
Одной из наиболее актуальных проблем современной медицины является регуляция воспалительного процесса. Использование для этой цели синтетических лекарственных препаратов и гормональных средств не всегда рационально из-за наличия у них побочных эффектов [4]. Вместе с тем, хорошо известно, что многие растения и содержащиеся в них индивидуальные вещества при отсутствии или малом количестве противовоспалительных способны позитивно воздействовать на различные стадии воспаления [2,5]. Ранее нами было показано, что отдельные соединения, относящиеся к витонолидам, обнаруженных в растениях некоторых рядов семейства Solonaceae, обладают выраженной противовоспалительной активностью [6].

Цель исследования

Сравнительное изучение противовоспалительных свойств препаратов ангунолид и 4-оксоангунолид.

Материал и методы

Ангунолид, выделенный из листьев *Physalis angulata* L. по методу, описанному в [1], и его 4-оксопроизводное имеет следующее строение:



ангунолид 4-оксоангунолид

Это строение было доказано результатами УФ-, ИК-масс-спектров, спектроскопии ПМР и ЯМР ВС. Контроль чистоты соединений осуществляли методом тонкослойной хроматографии.

Противовоспалительную активность ангунолида и 4-оксоангунолида изучали в опытах на крысах-самцах массой 180-200 г. Референс-препаратом служил кортизон ацетат. Антифлогистическую активность в 1-й стадии опытов оценивали на модели острого воспаления либо по способности изучаемых соединений ингибировать отек лапок (определяли онкометрически), вызванный введением под плантарный апоневроз 0,2 мл 1% раствора формалина, 0,1 мл 6% декстрана и 0,5% серотонина либо по уменьшению количества серозной жидкости, образовавшейся при воспроизведении экспериментального плеврита или перитонита, вызванных введением в плевральную или брюшную полости 0,2% раствора азотнокислого серебра по 0,5 и 1,0 мл соответственно.

Ангунолид и его 4-оксопроизводное вводили орально в дозе 10 мг/кг в виде водной эмульсии с абрикосовой камедью накануне эксперимента, а затем за 2 часа до и через 30 минут после инокуляции агентов. Результаты учитывали на максимуме развития соответствующих изменений в контроле. Антиэкссудативную активность выражали в процентах угнетения отека по формуле: $(V_k - V_o) \times 100 / V_k$, где: V_k – среднее увеличение объема лапки крыс в контроле, V_o – среднее увеличение объема лапки в опыте.

Во 2-й серии опытов определяли антипролиферативные свойства изучаемых соединений. Для этого животным, находящимся под легким эфирным наркозом, в области спины тщательно выстригали шерсть и в асептических

условиях делали разрез кожи длиной 1-1,5 см. Затем пинцетом через образовавшийся разрез кожи в подкожной клетчатке формировали полость, куда имплантировали стерильные ватные шарики массой 10 мг, после чего накладывали 1-2 шва. Через неделю крыс декапитуировали, шарики вместе с развившейся вокруг них гранулемой извлекали и высушивали до постоянной массы при 75°C. Массу грануляционно-фиброзной ткани определяли по разнице между массами высушенной гранулемы и имплантированного шарика. Ангунолид и 4-оксоангунолид в этом варианте эксперимента животным вводили в дозе 10 мг/кг один раз в сутки в течение 7 дней. Препарат сравнения кортизона ацетат и в первом, и во втором случае вводили в дозе 50 мг/кг (способ и путь введения аналогичны описанному для витастероидов). Контрольные животные получали адекватное количество водной эмульсии абрикосовой камеди. Полученные данные обрабатывали статистически с использованием t-критерия Стьюдента.

Результаты и обсуждение

Как видно из таблицы 1, ангунолид и 4-оксоангунолид существенно ослабляли развитие формалинового отека. Через 3 часа после воспроизведения модели их антиэкссудативный эффект по отношению к контролю составлял соответственно 50 и 56,2%. Аналогичные результаты были получены и при регистрации величины отека лапок крыс после введения животным декстрана и серотонина. В этих случаях ангунолид и 4-оксоангунолид подавляли развитие отека через 2 часа после введения данных флогогенов соответственно на 45,6-50 и 38,9-45,8%. Кортизона ацетат проявлял в этих опытах антиэкссудативный эффект, равный только 33,3, 23,5 и 27,8%.

Таблица 1

Влияние ангунолида, 4-оксоангунолида и кортизона ацетата на формалиновый, декстрановый и серотониновый отек лапок крыс, $M \pm m$, $n=10$

Условия эксперимента	Прирост объема лапок крыс по отношению к исходному, мл	Ингибирование отека, %
Через 3 ч после введения формалина		
Контроль	0,48±0,036	-
Ангунолид	0,24±0,016 (p<0,001)	50,0
4-оксоангунолид	0,21±0,014 (p<0,001)	56,2
Кортизона ацетат	0,32±0,026 (p<0,002)	33,3
Через 2 ч после введения декстрана		
Контроль	0,68±0,042	-
Ангунолид	0,37±0,021 (p<0,001)	45,6
4-оксоангунолид	0,34±0,032 (p<0,001)	50,0
Кортизон ацетат	0,52±0,040 (p<0,02)	23,5
Через 2 ч после введения серотонина		
Контроль	0,72±0,068	-
Ангунолид	0,44±0,022 (p<0,001)	38,9
4-оксоангунолид	0,39±0,018 (p<0,001)	45,8
Кортизона ацетат	0,52±0,058 (p<0,05)	27,8

Из таблицы 2 видно, что ангунолид и 4-оксоангунолид при развитии экспериментальных серозитов оказывают также выраженное антиэкссудативное действие. Под их влиянием достоверно уменьшается экссудация в плевральной и брюшной полостях в ответ на введение азотнокислого серебра. В этих опытах ангунолид и 4-оксоангунолид оказались также более эффективными средствами, чем кортизона ацетат.

Таблица 2

Влияние ангунолида, 4-оксоангунолида и кортизона ацетата на выраженность экссудации при экспериментальных серозитах (плеврит и перитонит) у крыс, $M \pm m$, $n=10$

Условия эксперимента	Количество экссудата через 6 ч, мл			
	в плевральной полости	противоэкссудативный эффект, %	в брюшной полости	противоэкссудативный эффект, %
Контроль	2,52±0,28	-	2,24±0,22	-
Ангунолид	1,65±0,16 (p<0,02)	34,5	1,38±0,15 (p<0,01)	38,4
4-оксоангунолид	1,50±0,15 (p<0,01)	40,5	1,33±0,12 (p<0,002)	40,6
Кортизона ацетат	1,72±0,22 (p<0,05)	31,7	1,52±0,18 (p<0,05)	32,1

Так, если под действием ангунолида и 4-оксоангунолида выпот в плевральную полость после введения в нее азотнокислого серебра по отношению к контролю уменьшался соответственно на 34,5 и 40,5%, то под действием кортизона ацетата – на 31,7%. Выпот в брюшную полость в аналогичных условиях под действием ангунолида и 4-оксоангунолида уменьшался на 38,4 и 40,6%, а под действием кортизона ацетата – на 32,1%. Не менее значимые результаты были получены и при изучении действия ангунолида и 4-оксоангунолида на пролиферативную фазу воспаления.

Из таблицы 3 видно, что оба изученных соединения заметно (на 52,9 и 61,4%) тормозят образование грануляционно-фиброзной ткани вокруг имплантированных ватных шариков, причем и в этой серии опытов их эффект выглядит предпочтительнее, чем эффект кортизона ацетата (43,6%).

Таблица 3

Влияние ангунолида, 4-оксоангунолида и кортизона ацетата на образование «ватной гранулемы» у крыс, $M \pm m$, $n=10$

Условия эксперимента	Масса грануляционно-фиброзной ткани, мг	Ингибирующий эффект, %
Контроль	68,4±5,2	-
Ангунолид	32,2±3,4 (p<0,001)	52,9
4-оксоангунолид	26,4±2,8 (p<0,001)	61,4
Кортизона ацетат	38,6±4,2 (p<0,001)	43,6

Полученные данные указывают на то, что ангунолид и 4-оксоангунолид представляют вполне определенный интерес для разработки на их основе эффективных лекарственных препаратов в рамках осуществляемого в настоящее время поиска новых биологически активных средств для этиопатогенетического лечения различных проявлений воспаления [3].

Таким образом, ангунолид и 4-оксоангунолид (в большей степени) проявляют выраженное антифлогистическое действие, ингибируя как экссудативную, так и пролиферативную фазы воспаления. В обоих случаях их эффект превосходит соответствующее действие кортизона ацетата.

Литература

- Васина О.Е., Масленникова В.А., Абдуллаев Н.Д., Абубакиров Н.К. Витастероиды Physalis. 14α-оксиискокарпоналид и 24,25-эпоксивитанолид D // Химия природ. соед. – 1986. – №5. – С. 596-602.
- Корсун В.Ф., Виктор В.К. Уникальные лечебные свойства сорняков. – М.: Изд-во Центполиграф, 2015. – 270 с.
- Корсун Е.В., Корсун В.Ф. Некоторые этиопатогенетические подходы к фитотерапии воспаления // Практ. фитотерапия. – 2014. – №4. – С. 24-28.
- Машковский М.Д. Лекарственные средства. – М.: РИА «Новая волна», 2008. – 1206 с.
- Пронченко Г.Е., Вандышев В.В. Растения-доноры БАД: за и против. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013. – 216 с.
- Сыров В.Н., Хушбактова З.А., Васина О.Е. О противовоспалительных свойствах витанолидов // Хим.-фарм. журн. – 1989. – №5. – С. 610-613.

АНГУНОЛИД И 4-ОКСОАНГУНОЛИД КАК ЭФФЕКТИВНЫЕ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ СРЕДСТВА

Сыров В.Н., Исламова Ж.И., Васина О.Е., Бобаев И.Д., Хушбактова З.А.

Цель: сравнительное изучение противовоспалительных свойств препаратов ангунолид и 4-оксоангунолид. **Материал и методы:** оценку антифлогистической, антиэкссудативной и антипролиферативной активности ангунолида и 4-оксоангунолида проводили на моделях остро воспаления (формалиновое, декстрановое, серотониновое и азотнокислое серебро) у крыс массой 180-200 г. Препарат сравнения – кортизона ацетат в дозе 50 мг/кг. **Результаты:** антиэкссудативный эффект препаратов на всех изученных моделях составил 40-60%, образование

грануляционно-фиброзной ткани тормозилось на 50-60%, что было больше, чем у препарата группы сравнения в 1,5-2 раза. Препараты ангунолид и 4-оксоангунолид представляют интерес для поиска новых биологически активных средств для этиопатогенетического лечения различных проявлений воспаления. **Выводы:** ангунолид и 4-оксоан-

гунолид (в большей степени) проявляют выраженное антифлогистическое действие, ингибируя как экссудативную, так и пролиферативную фазы воспаления.

Ключевые слова: ангунолид, 4-оксоангунолид, кортизона ацетат, воспаление, противовоспалительные средства.

