

## ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ СВОЙСТВА АРГЛАБИНА И ГИДРОХЛОРИДА 11,13-ДИГИДРО-13-ДИМЕТИЛАМИНОАРГЛАБИНА

А. Ж. Абильдаева, Р. Н. Пак, А. Т. Кулыясов, С. М. Адекенов<sup>1</sup>

Установлено, что сесквитерпеновый  $\gamma$ -лактон – арглабин и его производное гидрохлорид 11,13-дигидро-13-диметиламиноарглабина обладают антиэкссудативными и антипролиферативными свойствами на моделях острого асептического воспаления, вызванного формалином, каррагенином, гистамином, и пролиферативного воспаления ватно-шариковой гранулемы.

**Ключевые слова:** воспаление, антиэкссудативная активность, сесквитерпеновые лактоны, арглабин, гидрохлорид 11,13-дигидро-13-диметиламиноарглабина

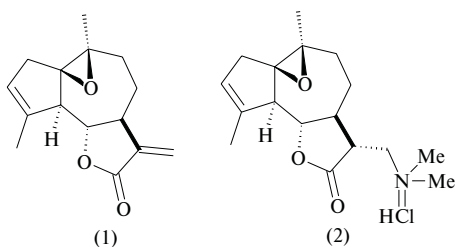
### ВВЕДЕНИЕ

Изучение биологических свойств сесквитерпеновых  $\gamma$ -лактонов выявило их противоопухолевую, противовоспалительную, противогрибковую, антибактериальную активность [4, 7, 11, 12].

Арглабин — сесквитерпеновый  $\gamma$ -лактон, выделенный из эндемичного для Центрального Казахстана растения полынь гладкая *Artemisia glabella* Kar. et Kir. [2], на основе которого разработан одноименный противоопухолевый препарат.

При проведении доклинических и клинических испытаний противоопухолевого препарата арглабин были выявлены его иммуностропные свойства [5, 6, 8]. Известно, что иммуностимуляторы могут оказывать также противовоспалительное действие [9].

Целью работы явилось изучение противовоспалительных свойств арглабина нативного (1) и его гидрохлорид 11,13-дигидро-13-диметиламинопроизводного (2).



### МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Эксперименты проводили на белых беспородных половозрелых крысах-самцах средней массой 180 – 200 г. Опытные и контрольные животные содержались в стандартных условиях вивария при температуре 18 – 20 °С, со свободным доступом к воде и пище.

Сесквитерпеновый лактон арглабин (АН) и гидрохлорид 11,13-дигидро-13-диметиламиноарглабина (ГДА) — вещества получены в лаборатории химии терпеноидов Института фитохимии Республики Казахстан.

Антиэкссудативное действие АН и ГДА изучали на нескольких моделях воспаления. Острый воспалительный отек модели-

ровали субплантарным введением в заднюю лапу крыс флогогенов: 0,1 мл 2 % раствора формалина, 0,1 мл 1 % раствора каррагенина, 0,1 мл, 0,1 % раствора гистамина [1, 13]. Измерение объема лапы проводили с помощью плетизмометра до опыта, через 4 и 24 ч после начала опыта и далее через каждые сутки — для каррагениновой и формалиновой модели, через 15, 45 и 90 мин — для гистаминовой модели. Общее наблюдение проводили в течение 7 сут. Испытуемые вещества вводили в дозах 5, 25 и 50 мг/кг. Пути введения — внутрь через зонд (для формалиновой, каррагениновой модели), внутрибрюшинно (каррагениновой, гистаминовой модели). Контрольной группе животных вводили внутрь — крахмальную слизь, внутрибрюшинно — физиологический раствор в эквивалентных количествах. В качестве препарата сравнения использовали раствор диклофенака в дозе 25 мг/кг.

Антипролиферативное действие АН и ГДА изучали на модели ватно-шариковой гранулемы [1]. АН и ГДА вводили внутрь и в дозах 5, 25, 50 мг/кг со дня операции. Контрольной группе животных вводили крахмальную слизь в соответствующем объеме. В качестве препарата сравнения использовали раствор диклофенака в дозе 25 мг/кг.

Статистическая обработка экспериментальных данных проведена по общепринятым методам, используя *t*-критерий Стьюдента.

### РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Сравнительное изучение диклофенака и испытуемых веществ показало, что последние тормозят воспалительный процесс и по эффективности превосходят препарат сравнения — диклофенак (вольтарен).

На модели формалинового отека лапки крыс установлено, что оба испытуемых вещества обладают выраженной антиэкссудативной активностью. АН и ГДА в дозе 5 мг/кг через 4 ч показали сопоставимый с действием диклофенака противовоспалительный эффект. С увеличением дозы для АН отмечено достоверное усиление антиэкссудативного эффекта (табл. 1). Через 24 ч АН во всех дозах значительно превосходил противовоспалительное действие диклофенака, полное купирование отека зарегистрировано на 3 – 4-е сутки. Для ГДА и препарата сравнения полное купирование воспалительного отека отмечено на 4 – 5-е сутки.

На модели острого асептического воспаления, индуцированного 1 % каррагенином, отмечали антиэкссудативное действие АН и ГДА уже в первые часы развития отека. Известно, что при моделировании каррагенинового отека его развитие в первые 10 – 20 мин

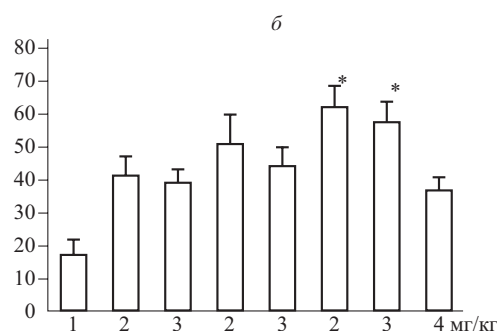
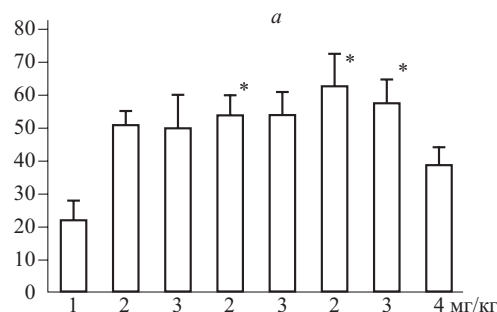
<sup>1</sup> Лаборатория лекарственных форм и фармакологии фитопрепаратов (зав. — Р. Н. Пак) Института фитохимии Республики Казахстан, Караганда, 470032, ул. Газалиева, 4.

Таблица 1. Влияние арглабина (АН) и гидрохлорида 11,13-дигидро-13-диметиламиноарглабина (ГДА) на развитие формалинового отека лапы крыс при введении внутрь

Препарат	Доза, мг/кг	Степень ингибирования отека			
		Через 4 ч		Через 8 ч	
		Объем отека, см <sup>3</sup>	%	Объем отека, см <sup>3</sup>	%
АН	5	0,37 ± 0,03	29	0,2 ± 0,03*	65
ГДА		0,38 ± 0,02	28	0,25 ± 0,03	51
АН	25	0,29 ± 0,03*	43	0,17 ± 0,02*	76
ГДА		0,37 ± 0,03	30	0,25 ± 0,02	53
АН	50	0,28 ± 0,04*	48	0,15 ± 0,03*	79
ГДА		0,3 ± 0,05	37	0,17 ± 0,08*	69
Диклофенак	25	0,38 ± 0,02	29	0,28 ± 0,04	43
Контроль	—	0,47 ± 0,02	10	0,42 ± 0,02	23

Примечание. Приведены результаты 6 наблюдений. Здесь и в табл. 2 и 3: \* — достоверность различий с контролем  $p < 0,05$ .

связано с дегрануляцией тучных клеток и высвобождением медиаторов воспаления — гистамина и серотонина, затем в течение 1–2 ч отек поддерживается накапливающимися в очаге воспаления брадикинином и другими кининами, а начиная с третьего часа — простагландинами типа E [10]. Учитывая эффективность АН и ГДА уже в первые часы развития отека, можно предположить, что они влияют на начальные стадии воспалительного процесса. При этом более выраженный эффект получен при внутрибрюшинном введении. Степень ингибирования отека через 4 ч после введения составила от 50 до 63 % (рисунок, а), тогда как при введении внутрь — от 41 до 62 % (рисунок, б). Через сутки после начала опыта, антиэкссудативное действие АН и ГДА при введении внутрь составило 62–79 %, при внутрибрюшинном — 81–88 % соответственно. При этом для тестируемых веществ отмечен выраженный дозозависимый эффект, достоверно превосходящий действие препарата сравнения. По-видимому, менее выраженный эффект АН и ГДА



Антиэкссудативное действие арглабина (АН) и гидрохлорида 11,13-дигидро-13-диметиламиноарглабина (ГДА) на модели каррагенинового отека при введении внутрибрюшинно (а) и внутрь (б).

1 — контроль, 2 — АН, 3 — ГДА, 4 — диклофенак. Приведены результаты 10 наблюдений в каждой группе. \* — достоверность различий с группой контроля  $p < 0,05$ . По оси ординат — степень ингибирования, %.

при введении внутрь связан с их частичным разрушением в желудочной среде и более замедленным всасыванием.

Данные в табл. 2 показывают возможность антигистаминного действия исследуемых веществ. Так, уже на 15-й минуте после введения АН и ГДА во всех дозах отмечен выраженный антиэкссудативный эффект. Через 45 и 90 мин оба тестируемых вещества проявили активность, значительно превосходящую эффект диклофенака. При этом полное купирование отека зарегистрировано к 120 мин, когда при использовании

Таблица 2. Антиэкссудативное действие арглабина (АН) и гидрохлорида 11,13-дигидро-13-диметиламиноарглабина (ГДА) на модели гистаминового отека

Препарат	Доза, мг/кг	Степень ингибирования отека					
		15 мин		45 мин		90 мин	
		объем отека, см <sup>3</sup>	%	объем отека, см <sup>3</sup>	%	объем отека, см <sup>3</sup>	%
АН	5	0,4 ± 0,03	33	0,22 ± 0,04	62	0,1 ± 0,04	89
	25	0,33 ± 0,05	50	0,22 ± 0,06	66	0,05 ± 0,03*	92
	50	0,27 ± 0,06	66	0,15 ± 0,03*	87	0,04 ± 0,02*	93
ГДА	5	0,33 ± 0,05	46	0,3 ± 0,03	55	0,15 ± 0,05*	87
	25	0,3 ± 0,04	50	0,22 ± 0,07	62	0,09 ± 0,05*	89
	50	0,3 ± 0,03	55	0,2 ± 0,06*	66	0,03 ± 0,03*	94
Диклофенак	25	0,35 ± 0,02	42	0,34 ± 0,06	44	0,33 ± 0,04	46
Контроль		0,48 ± 0,03	20	0,45 ± 0,03	26	0,4 ± 0,03	33

Примечание. Здесь и в табл. 3 приведены результаты 10 наблюдений в каждой группе.

препарата сравнения — к концу 4 ч, в контроле — к концу суток.

В эксперименте на модели ватно-шариковой гранулемы выявлено, что АН и ГДА обладают слабой антипролиферативной активностью. С повышением дозы, напротив, отмечается увеличение образования соединительной ткани (табл. 3).

Таким образом, анализ полученных результатов свидетельствует о наличии выраженных антиэкссудативных свойств у АН и ГДА. При этом, очевидно, превосходство нагивного арглабина, что, по-видимому, связано с тем, что гидрохлорид-диметиламинопроизводному арглабина для оказания терапевтического эффекта необходимо пройти стадию дезаминирования с образованием  $\alpha,\beta$ -ненасыщенного лактонного кольца с терминальной метиленовой группой, участвующих в реакции нуклеофильного присоединения по Михаэлю к сульфгидрильным группам ферментов. Исходя из этого, предположительным механизмом действия арглабина является угнетение в очаге воспаления циклооксигеназы — фермента, участвующего в образовании высокоактивных биогенных веществ: эндоперекисей, простагландинов и тромбксана  $\text{TXA}_2$ , а также влиянию на кининовую систему и перекисное окисление липидов [3].

## ВЫВОДЫ

1. Сесквитерпеновый лактон арглабин и его гидрохлорид-диметиламинопроизводное обладают выраженными антиэкссудативными свойствами на моделях формалинового, гистаминового и каррагенинового отеков, превосходящими эффект препарата сравнения — диклофенак.

2. Активность арглабина выше, чем у его производного, что, по-видимому, связано с особенностями метаболизма и необходимостью высвобождения  $\alpha,\beta$ -ненасыщенного лактонного кольца с терминальной метиленовой группой.

3. Арглабин и его гидрохлорид-диметиламинопроизводное обладают слабыми антипролиферативными свойствами.

Таблица 3. Антипролиферативные свойства арглабина (АН) и гидрохлорида 11,13-дигидро-13-диметиламиноарглабина (ГДА) при введении внутрь крысам

Препарат	Доза, мг/кг	Масса гранулемы	
		влажной	высушенной
АН	5	171 ± 8	40 ± 5
	25	223 ± 12*	51 ± 7*
	50	246 ± 6*	56 ± 6*
ГДА	5	181 ± 10	42 ± 5
	25	266 ± 8*	61 ± 7*
	50	287 ± 7*	70 ± 6*
Диклофенак	25	161 ± 5	36 ± 7
Контроль		305 ± 5	83 ± 3

## ЛИТЕРАТУРА

1. К. А. Абдуллин, К. Д. Рахимов, З. Д. Кульжанов, *Доклинические испытания противовоспалительных свойств нестероидных фармакологических веществ*, Алматы, (1997).
2. С. М. Адекенов, *Российский биотерапевтический журнал*, **1(2)**, 5 – 7 (2002).
3. М. М. Дейл, Д. К. Формен, *Руководство по иммунофармакологии*, 2-е изд., Медицина, Москва (1998).
4. М. Б. Избосаров, Х. Т. Заирова, Б. Х. Абдуазимов и др., *Химия природ. соединений*, **3**, 233 – 235 (2000).
5. А. В. Костюк, *Автореф. дис. канд. мед. наук*, Астана (1997).
6. И. М. Омарова, *Автореф. дис. канд. мед. наук*, Караганда (1999).
7. К. С. Рыбалко, *Природные сесквитерпеновые лактоны*, Медицина, Москва (1978).
8. В. Б. Сирота, Н. В. Козаченко, И. К. Тальетер, *Медицина и экология*, **1**, 12 – 14 (1999).
9. Ф. П. Тринус, В. К. Клебанов, И. М. Ганжа, *Фармакологическая регуляция воспаления*, Киев (1987).
10. Г. Я. Шварц, Р. Д. Сябаев, *Фармакол. и токсикол.*, **45(1)**, 46 – 49 (1982).
11. J. Jodinus-Liebert, M. Murias, and E. Boszyk, *Planta Med.*, **66(3)**, 199 – 205.
12. A. K. Picmann, *Biochemical Systematics and Ecology*, **14(3)**, 255 – 281 (1986).
13. C. A. Winter, and C. C. Porter, *J. Am. Pharm. Assoc. Sc. Ed.*, **46**, 515 (1957).

Поступила 03.06.02

## ANTIINFLAMMATORY PROPERTIES OF ARGLABIN AND 11,13-DIHYDRO-13-DIMETHYLAMINOARGLABIN HYDROCHLORIDE

A. Zh. Abil'daeva, R. N. Pak, A. T. Kulyiasov, and S. M. Adekenov

Laboratory of Phytopreparation Technology and Pharmacology, Institute of Phytochemistry, ul. Gazalieva 4, Karaganda, 470032 Kazakhstan

The sesquiterpene lactone arglabin, as well as its derivative 11,13-Dihydro-13-dimethylaminoarglabin hydrochloride, exhibit antiexudative and antiproliferative properties on the models of acute aseptic inflammation caused by formalin, carrageenan, and histamine, and on the model of proliferative inflammation accompanying cotton-pellet granuloma.