

## СПЕЦИФИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ НЕСТЕРОИДНОГО ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНОГО СРЕДСТВА 4-КАРБОМЕТОКСИФЕНИЛ-О-D- ГЛЮКОПИРАНОЗИДА

А.О. Немцев<sup>1,2</sup>, А.А. Бондарев<sup>1,2</sup>, Т.О. Казбанова<sup>1,2</sup>, А.С. Рыжикова<sup>2</sup>, А.А. Иванов<sup>3</sup>, И.В. Смирнов<sup>1,2</sup>, А.Н. Корнаухов<sup>1,2</sup>, Т.С. Сергеев<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> ФГБОУ ВПО Алтайский государственный университет НИИ Биологической медицины. Пр. Ленина 61а 656049 Барнаул. Россия.

<sup>2</sup> ГБОУ ВПО Алтайский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения РФ. Кафедра фармакогнозии и ботаники. Пр. Ленина 40, 656308 Барнаул. Россия.

<sup>3</sup> Национальный исследовательский Томский политехнический университет. Кафедра биотехнологии и органической химии. Пр. Ленина 30, 634050 Томск. Россия.

**Задачи.** Оценить противовоспалительную, ulcerогенную, анальгезирующую активность.  
**Методы исследования.** Фармакологическое действие исследуемого соединения оценивали путем биологических исследований. Противовоспалительную активность оценивали на 12 лабораторных крысах массой 200-220 грамм в каждой экспериментальной группе. Острое экссудативное воспаление индуцировали субплантарным введением 0,1 мл 1%-ного раствора каррагинина на 8 день исследования. Измерение объема конечности проводили с помощью плетизмометра до введения и через 60, 120, 240 минут после инъекции флогистика. Основываясь на данных среднего прироста объема конечности животных, полученных в результате трех параллельных измерений, рассчитывали степень противовоспалительной активности. 4-карбометоксифенил-о-D-глюкопиранозид вводили в дозе 54 мкМоль/кг внутрижелудочно в 2 мл дистиллированной воды, так же 54 мкМоль/кг подкожно в 0,5 мл воды для инъекций в течении 7 дней. В качестве препаратов сравнения использовали ацетилсалициловую кислоту в дозе 54 мкМоль/кг и нимесулида в дозе 130 мкМоль/кг внутрижелудочно в 2 мл дистиллированной воды соответственно в течении 7 дней. Ульцерогенную активность оценивали на шести группах крыс: I группа получала 4-карбометоксифенил-о-D-глюкопиранозид, II группа – индометацин, III группа – ацетилсалициловую кислоту, IV группа – нимесулид, V группа получала диклофенак, VI группа – интактная. Острую НПВП-индуцированную гастропатию вызывали путем однократного внутрижелудочного введения водной суспензии исследуемых веществ в дозе 49 мг/кг. Индометацин вводили в дозе 5 мг/кг (ЛД<sub>50</sub>=15мг/кг). Животные были лишены пищи за 16 часов до начала эксперимента. Спустя 3 часа после введения исследуемых веществ животные подвергались эвтаназии эфирным наркозом. Желудки были извлечены и вскрыты по малой кривизне. Внутреннюю поверхность желудков промывали физиологическим раствором. Макроскопический анализ проводили с помощью лупы при ярком освещении. Определяли число и площадь деструкции, которые дифференцировали на точечные (менее 1 мм) и крупные (более 1 мм). Подсчитывали среднее количество язв на одно животное в группе, процент животных с язвами. Степень повреждения желудка оценивали по 4-балльной шкале: 0 — отсутствие повреждений; 0,5 — гиперемия; 1 — единичные незначительные повреждения (1 или 2 точечных кровоизлияния); 2 — множественные повреждения (эрозии, точечные кровоизлияния); 3 — значительные и множественные повреждения слизистой (эрозии, кровоизлияния); 4 — грубые повреждения, охватывающие всю поверхность слизистой (массивные кровоизлияния, эрозии, перфорации). По результатам оценки определяют УД<sub>50</sub> — дозу исследуемого вещества, вызывающую ulcerогенный эффект, соответствующий 2 баллам. Индекс Паульса (ИП) определяли как интегральный показатель количества деструкций: среднее количество язв на одно животное в группе на среднее количество животных с язвами в процентах. После макроскопического анализа взятый материал подвергали микроскопическому методу исследования. Проводка проводилась стандартным методом, гистологические срезы окрашивали гематоксилином и

эозином. Анальгезирующую активность оценивали на 10 лабораторных мышах в каждой экспериментальной группе в модели «уксусные корчи». Химическое болевое раздражение вызывали путем внутрибрюшинного введения 0,75% раствора уксусной кислоты в дозе 0,1 мл/10 г массы тела на 4 день эксперимента, через 1 час после последнего введения лекарственных средств. Реакцию болевого раздражения оценивали по количеству «корчей», регистрируемых в течение 15 мин после введения кислоты. 4-карбометоксифенил-о-D-глюкопиранозид вводили в дозе 34 и 68 мкг/кг внутривентриально в 0,3 мл дистиллированной воды в течение 4 дней. В качестве сравнения использовали индометацин в дозе 10 мг/кг внутривентриально в 0,3 мл дистиллированной воды, контрольной группе вводили дистиллированную воду в эквивалентном объеме в течение 4 дней соответственно. Результаты экспериментальных исследований обрабатывали статистическим методом с использованием критерия Манна-Уитни. Разница сравниваемых средних считалась достоверной, если показатель достоверности (P) был меньше 0,05.

**Результаты.** Противовоспалительная активность: 4-карбометоксифенил-о-D-глюкопиранозид при внутривентриальном введении составила через 60 минут после введения 81,6%; 120 минут 94,5% (P<0,01); 240 минут 77,6% (P<0,01). 4-карбометоксифенил-о-D-глюкопиранозид при подкожном введении через 60 минут составила 59,2%, 120 минут 12,7%; 240 минут 41,8%. Ацетилсалициловой кислоты на 60 минуте 85,7% (P<0,01); 120 минуте 98,1% (P<0,01); 240 минуте 55,2% (P<0,01). Нимесулид через 60 минут эксперимента 40,81%; 120 минут 47,27%; 240 минут 61,19%. В результате макроскопического анализа изъятых желудков были следующие показатели по балльной шкале: в группе ацетилсалициловой кислоты 2,8 балла (P< 0,01), индометацина 1,6 балла (P< 0,01), диклофенака 3,05 (P< 0,01), 4-карбометоксифенил-о-D-глюкопиранозид 0,75 (P< 0,01), нимесулида 1,64 (P< 0,01). Интегральный индекс Паульса так же подтвердил минимальный ulcerогенный эффект у исследуемого вещества. В группе ацетилсалициловой кислоты Паульса составил 3,56, индометацина 1,53, диклофенака 5,4, 4-карбометоксифенил-о-D-глюкопиранозид 0, нимесулида 0,88. Гистологический анализ биоптатов выявил минимальные изменения на микроскопическом уровне в группе 4-карбометоксифенил-о-D-глюкопиранозид: кровенаполнение сосудов среднее, без явлений эритростаза, незначительная гипертрофия слизистой оболочки. Инфильтрация и отек. Подслизистый слой без патологических изменений. В группе ацетилсалициловой кислоты кровенаполнение сосудов слабое, сосуды с пустыми просветами. Отек и диффузная инфильтрация подслизистого и слизистого слоя. Слизистый слой утолщен. Введение диклофенака вызвало слабое кровенаполнение сосудов. Сосуды спавшиеся. Слизистый слой утолщен. Выраженная инфильтрация и отек слизистой оболочки. Подслизистый слой интактен. Однократное применение индометацина уменьшило кровенаполнение сосудов до слабо выраженного. Незначительные явления эритростаза. Слизистая гипертрофирована, отечна и инфильтрирована. Подслизистый слой незначительно инфильтрирован. Морфологическая картина после введения нимесулида была представлена слабым кровенаполнением, сосуды с пустыми просветами. Слизистая оболочка не увеличена в размерах, сильно инфильтрирована, незначительно отечна. Подслизистый слой значительно инфильтрирован. У интактных крыс слизистая оболочка без патологии. Незначительная инфильтрация подслизистого слоя. Количество «уксусных корчей» за 15 минут в интактной группе составила 24,6, в группе индометацина 10,1 что составляет 58,9 % анальгезирующей активности (P<0,01), в группе 4-карбометоксифенил-о-D-глюкопиранозид в дозе 34 мг/кг 13,3 что составляет 45,9 % анальгезирующей активности (P<0,01), группе 4-карбометоксифенил-о-D-глюкопиранозид в дозе 68 мг/кг 12,1 что составляет 50,8 % анальгезирующей активности (P<0,01).

**Выводы.** 4-карбометоксифенил-о-D-глюкопиранозид обладает выраженным и пролонгированным противовоспалительным эффектом при парентеральном введении по

сравнению с группой сравнения. Парентеральный метод введения не вызывает противовоспалительный эффект. Исследуемое вещество обладает достаточным анальгезирующим эффектом в дозе 68 мг/кг (достаточный анальгезирующий эффект составляет более 50%). Ульцерогенный эффект 4-карбометоксифенил-о-D-глюкопиранозида наименее выражен среди препаратов сравнения как на микроуровне, так и на макроуровне. Данное соединение является перспективным для создания нового нестероидного противовоспалительного средства.

### **The specific activity of non-steroidal anti-inflammatory drug 4-o-carbomethoxyphenyl-D-glucopyranoside**

A.O. Nemcev<sup>1,2</sup>, A.A. Bondarev<sup>1,2</sup>, T.O. Kazbanova<sup>1,2</sup>, A.S. Ryzhikova<sup>2</sup>, A.A. Ivanov<sup>3</sup>, I.V. Smirnov<sup>1,2</sup>, A.N. Kornauchoy<sup>1,2</sup>, T.S. Sergeev<sup>2</sup>

<sup>1</sup>The Altay state university Institute of Biomedicine Lenin Avenue 61a, 656049 Barnaul. Russia.

<sup>2</sup>The Altay state medical university of Ministry of health development of the Russian Federation Department of Pharmacognosy and Botany Lenin Avenue 40, 656038 Barnaul. Russia.

<sup>3</sup>National Research Tomsk Polytechnic University Department of biotechnology and organic chemistry. Lenin Avenue 30, 634050, Tomsk. Russia.

#### **Abstract.**

Objective of studies is compare the analgesic, anti-inflammatory and analgesic activity 4-o-carbomethoxyphenyl-D-glucopyranoside with peparatami comparison.

Keywords: diuretic, preclinical study, phenol glycosides structure. The test substance is administered enterally or parenterally. During the experiment, it was found that the 4-o-carbomethoxyphenyl-D-glucopyranoside has anti-inflammatory, analgesic and analgesic activity.