

I. А. Кравченко¹, А. О. Кобернік, М. В. Кіреєва, Б. В. Приступа
**ПРОТИЗАПАЛЬНА АКТИВНІСТЬ ЕСТЕРІВ
ИБУПРОФЕНУ НА МОДЕЛІ АСЕПТИЧНОГО
ФОРМАЛІН-ІНДУКОВАНОГО ЗАПАЛЕННЯ
ПРИ ПЕРОРАЛЬНОМУ
І ТРАНСДЕРМАЛЬНОМУ ВВЕДЕННІ**

Одеський національний університет імені І. І. Мечникова, Одеса, Україна,
¹ Фізико-хімічний інститут імені О. В. Богатського НАН України, Одеса, Україна

УДК 615.015.11:615.261.1:615.032

I. A. Kravchenko¹, A. A. Kobernik, M. V. Kiryeva, B. V. Prystupa
ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНАЯ АКТИВНОСТЬ ЭФИРОВ ИБУПРОФЕНА НА МОДЕЛИ АСЕПТИЧЕСКОГО ФОРМАЛИН-ИНДУЦИРОВАННОГО ВОСПАЛЕНИЯ ПРИ ПЕРОРАЛЬНОМ И ТРАНСДЕРМАЛЬНОМ ВВЕДЕНИИ

Одесский национальный университет имени И. И. Мечникова, Одесса, Украина,

¹ Физико-химический институт имени А. В. Богатского НАН Украины, Одесса, Украина

Исследована противовоспалительная активность сложных эфиров ибупрофена на модели острого формалинового воспаления задней конечности крыс. Острую воспалительную реакцию вызывали субплантарным введением 0,1 мл 2 % раствора формалина. Через 3 сут. с момента введения флогогенного агента, проводили наблюдения за функциональным состоянием животных в течение 14 дней.

Сложные эфиры ибупрофена как при пероральном, так и трансдермальном введении обладают высокой противовоспалительной и противоотечной активностью, которая по эффективности в эквимольных количествах превышает ибупрофен по эффективности.

Наибольшая активность определена для гексадецилового эфира. Пероральное и трансдермальное его введение приводит к уменьшению ширины и объема пораженных конечностей крыс на модели формалинового воспаления. Возвращение на уровень исходных показателей наблюдается уже на 11-й день лечения процесса воспаления.

Ключевые слова: противовоспалительная активность, сложные эфиры ибупрофена, формалиновое воспаление, пероральное введение, трансдермальное введение.

UDC 615.015.11:615.261.1:615.032

I. A. Kravchenko¹, A. O. Kobernik, M. V. Kiryeva, B. V. Prystupa
ANTI-INFLAMMATORY ACTIVITY OF IBUPROFEN ESTERS ON MODELS OF THE FORMALIN-INDUCED PAW EDEMA BY ORAL AND TRANSDERMAL ADMINISTRATION

I. I. Mechnikov Odessa National University, Odessa, Ukraine,

¹ O. V. Bogatskiy Physical and Chemical Institute NAMS of Ukraine, Odessa, Ukraine

We investigated the anti-inflammatory activity of ibuprofen esters on the formalin-induced paw edema in rats as a model of chronic inflammation. Acute inflammatory reaction was induced by injecting 0.1 ml of 2% formalin into the sub planter area of the right hind paw of anaesthetized rats. After 3 days after administration of formalin was carried out observing the functional state of the animals during 12 days.

Ibuprofen and its esters administered orally in equimolar doses, corresponding to 15 mg/kg ibuprofen in the twin-80 emulsions and transdermally — in the form of 5% cream. Determination of anti-inflammatory activity was based on the setting of the dynamics of the width and volume of affected limbs of rats. Degree of inflammation was measured plethysmometrically and digital caliper every days.

Esters of ibuprofen have a high anti-inflammation and anti-edema activity by the oral and transdermal administration which had in the equimolar amounts more than ibuprofen efficiency.

The best activity was defined for hexadecyl ether. Oral and transdermal administration leads to narrowing of the affected limbs after formalin-induced paw edema. Return to baseline levels has been observed on the 11th day of the treatment process of inflammation.

Key words: anti-inflammatory activity, ibuprofen compound esters, formalin-induced paw edema, oral administration, transdermal administration.

Вступ

Запалення є важливою фізіологічною реакцією організму, яка виникає у відповідь на вплив різноманітних шкідливих речовин, таких як бактеріаль-

на інфекція або фізична травма і, зрештою, виконує подвійну функцію: обмежує ділянку ушкодження і сприяє відновленню ушкодженої тканини [1; 2]. Хронічне запалення починається через 2–4 дні після по-

чатку гострого запалення і може тривати від кількох тижнів до кількох місяців або років у зв'язку зі збереженням ініціюючого стимулу, порушенням нормального процесу загоєння, повторюваних нападів гостро-



го запалення або у зв'язку з уповільненим процесом, що виникає через безперервне виділення медіаторів імунної відповіді [3; 4]. Тому, однією з актуальних проблем сучасної фармакології є підвищення ефективності лікування захворювань, що супроводжуються процесом запалення. До найчастіше призначуваних лікарських препаратів у медичній практиці належать нестероїдні протизапальні засоби (НПЗЗ), одним із яких є ібупрофен.

Більшість препаратів групи НПЗЗ належать, за сучасною термінологією, до «кислотних» протизапальних засобів [5], яким притаманні подібні побічні ефекти [6; 7]: подразнювальна дія на слизову оболонку шлунково-кишкового тракту, порушення функції нирок і деякі інші. У зв'язку з цим, нами були синтезовані естери ібупрофену, які, на нашу думку, можуть надавати менш виражені побічні ефекти завдяки тому, що вони належать до так званих сполук-проліків, які у біосередовищах організму внаслідок метаболічних процесів перетворюються на активну молекулу, при цьому не ушкоджуючи слизові оболонки шлунково-кишкового тракту [8].

Також великої актуальності набуває питання створення пролонгованих лікарських форм, здатних забезпечити тривалу дію лікарського засобу з одночасним зниженням його добової дози. Це може забезпечити трансдермальний спосіб введення завдяки підтримці в крові постійної концентрації діючої речовини. Основними перевагами даних лікарських форм є можливість зменшення частоти прийому, зниження курсової дози, усунення подразнювальної дії лікарських речовин на шлунково-кишковий тракт [9; 10].

Тому метою даної роботи було порівняльне вивчення протизапальної дії нових синтезованих естерів ібупрофену на моделі формалінового за-

палення кінцівок щурів при пероральному і трансдермальному введенні.

Матеріали та методи дослідження

У роботі використовували білих щурів масою 180–200 г, одержаних з віварію Одеського національного медичного університету. Під час досліду тварини утримувалися в умовах віварію на стандартному раціоні при вільному доступі до води та їжі. Усі дослідження відповідали правилам «Європейської конвенції захисту хребетних тварин, що використовуються в експериментальних та інших наукових цілях» [11] (Страсбург, 1986) і принципам Національного конгресу України з біоетики (Київ, 2003) [12].

Для відтворення гострого асептичного запалення використовували модель гострого формалінового запалення задньої кінцівки щурів [13; 14].

Формалін-індукований набряк є моделлю хронічного запалення, яке за своєю природою найбільш близько нагадує артрит у людини [4; 15].

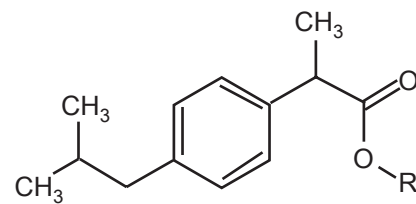
Запалення, індуковане формаліном, є двофазним. На початку нейрогенний компонент опосередковується виділенням речовини Р і брадикініну з подальшим виділенням на більш пізній стадії гістаміну, 5-гідрокситриптаміну, брадикініну і простагландинів (ПГ), що призводить до ексудації рідини, плазмових білків та еміграції лейкоцитів, переважно нейтрофілів. Стимуляція нейтрофілів призводить до збільшення проникності судин і спричиняє набряк, який стимулює розвиток запалення [4; 16; 17].

Формалін викликає запалення периферичних тканин. Гостре запалення є відносно коротким і триває від кількох хвилин до кількох днів, після чого розвивається хронічне запалення, яке триває від кількох тижнів до кількох місяців.

Використання методу вимірювання ширини та об'єму набряку в місці введення ушкоджувального агента дозволяє оцінювати вплив протизапального препарату безпосередньо на місце введення формаліну.

Ширину уражених кінцівок вимірювали щодня за допомогою електронного штангенциркуля, одержані результати порівнювали з вихідними у відсотковому співвідношенні (табл. 1).

Для лікування нами було використано ібупрофен ("Sigma", рефрент-препарат для порівняння — сполука I) та 4 його естера (які були синтезовані на кафедрі фармацевтичної хімії ОНУ імені І. І. Мечникова) [18], зокрема два коротколанцюгових (метиловий (II) та етиловоий (III)) та два — довголанцюгових (октиловоий (IV) та гексадециловоий (V)).



-R: I — -H; II — -CH₃; III — -C₂H₅;
IV — -C₈H₁₇; V — -C₁₆H₃₃.

Ці естери було обрано з метою вивчення впливу довжини аліфатичного ланцюга на терапевтичну активність естеру.

Гостру запальну реакцію (набряк) викликали субплантарним (під плантарний апоневроз) введенням 0,1 мл 2 % розчину формаліну [19; 20]. Після розвитку запалення через 3 доби з моменту введення флогогенного агента, проводили спостереження за функціональним станом тварин протягом 12 днів. Естери ібупрофену та ібупрофен як препарат порівняння вводили перорально в еквімолярних дозах, які відповідають дозі 15 мг/кг для ібупрофену, у твіновій емульсії за допомогою зонда, а також трансдермально — у вигляді 5 % мазей. Склад гідрофільної мазі: ПЕГ-1500 : ПЕО-



Протизапальна активність естерів ібупрофену при пероральному та трансдермальному введенні (ширина набряку уражених кінцівок щурів, у відсотках до інтактних, $M \pm m$, $n=10$)

Доба спостереження	Контроль (група 1)		Ібупрофен		Метилвий естер		Етиловий естер		Октиловий естер		Гексадециловий естер	
	per os (група 2)	transdermal (група 3)	per os (група 4)	transdermal (група 5)	per os (група 6)	transdermal (група 7)	per os (група 8)	transdermal (група 9)	per os (група 10)	transdermal (група 11)		
Інтактні												
3-тя					100,0±5,1							
4-та	157,2±9,1	140,6±2,0	167,6±4,1 [#]	149,6±8,8	141,6±7,5	143,0±5,2 [#]	145,2±7,1	143,3±6,1 [#]	148,4±5,1	151,0±8,2		
5-та	152,6±8,5	131,5±4,1*	156,9±5,7 [#]	143,5±2,3	143,9±6,9	141,0±4,8	142,6±8,1	139,5±8,3	137,9±9,3	143,1±8,1		
6-та	160,7±6,0	135,7±3,4*	145,0±5,9	146,5±4,5	139,1±6,8*	138,8±7,2*	135,7±6,1*	138,8±5,7*	128,3±2,3*	142,9±5,9*		
7-ма	159,7±4,3	128,5±3,2*	144,3±6,4	143,1±5,5*	133,3±6,1*	137,8±7,4*	132,1±2,3*	139,5±4,2*	121,5±6,1*	143,6±6,1*		
8-ма	158,9±5,0	127,0±4,0*	137,8±5,1*	142,2±4,1 [#]	126,0±8,2*	136,0±7,3 [#]	14,1±2,4*	137,8±4,5 [#]	116,5±7,0*	138,1±9,7		
9-та	157,4±4,6	125,5±3,2*	135,7±1,0 [#]	143,7±3,6*	120,8±5,5*	135,2±8,1*	122,6±4,4*	134,9±4,4 [#]	117,0±4,0*	136,4±4,3 [#]		
10-та	156,2±4,6	124,0±2,2*	134,3±6,8*	145,7±6,7	110,8±6,2*	133,2±9,6*	122,5±5,2*	131,7±3,6 [#]	108,1±5,1 [#]	122,8±1,7 [#]		
11-та	159,3±3,7	113,2±3,1*	125,3±7,3*	143,8±3,2*	108,4±8,6*	138,8±7,0*	111,5±5,4*	134,5±2,7 [#]	105,9±3,6*	115,8±1,2 [#]		
12-та	160,3±3,8	109,7±1,9*	118,6±7,7*	141,5±3,2*	103,4±8,5*	135,6±4,0*	107,0±7,7*	117,9±4,3 [#]	103,5±3,2*	106,9±4,1 [#]		
13-та	150,0±3,2	100,0±5,1*	122,2±8,1 [#]	140,1±3,5	101,5±5,7*	117,2±7,3 [#]	113,9±5,6*	121,3±2,3 [#]	100,0±5,1*	100,6±1,4 [#]		
14-та	148,0±2,6	100,0±5,1*	108,1±5,3*	124,3±3,7*	101,6±5,7*	115,7±5,2 [#]	110,5±4,9*	122,3±3,2*	100,2±5,1*	100,6±5,9 [#]		

Примітка. У табл. 1 і 2: * — $p < 0,05$ порівняно з контрольною групою; [#] — $p < 0,05$ порівняно з ібупрофеном.

400 : 1,2-пропіленгліколь (поліетиленгліколь-1500 : поліетиленоксид-400 : 1,2-пропіленгліколь) у співвідношенні 4 : 2 : 3 відповідно.

Тварин було поділено на 11 груп по 8 щурів у кожній. Перша — «контроль» (індуковане запалення без лікування). Ібупрофен та його естери вводили перорально групам 2–6 та трансдермально (мазь наносили безпосередньо на місце ураження) групам 7–11.

Показники групи, якій формалін-індуковане запалення не лікували (контроль), та груп, яких лікували пероральним і трансдермальним введенням ібупрофену, використовували для порівняння.

Визначення протизапальної активності базувалося на встановленні динаміки ширини та об'єму уражених кінцівок дослідних груп щурів на тлі процесу запалення. Ширину кінцівки вимірювали електронним штангенциркулем УТ-7201 (УАТО, Польща), зміну об'єму кінцівки визначали за допомогою цифрового плетизмометра 37140 (Ugo Basile, Китай).

Отримані експериментальні дані статистично обробляли загальноприйнятими методами з використанням значень середньої арифметичної величини (M), середнього відхилення середньої арифметичної величини (m), критерію Стьюдента та коефіцієнта достовірності r .

Результати дослідження та їх обговорення

У табл. 1 представлені дані щодо зміни ширини набряку уражених кінцівок щурів при пероральному і трансдермальному введенні дослідних естерів.

З наведених даних виходить, що через 3 доби після введення формаліну ширина уражених кінцівок щурів усіх дослідних груп збільшилася приблизно на 50 % порівняно з інтактними показниками. Починаючи з 2-ї доби лікування, при нанесенні 5 % мазі ібупрофену показники ширини уражених кін-

Протизапальна активність естерів ібупрофену при пероральному та трансдермальному введенні (об'єм набряку уражених кінцівок щурів, у відсотках до інтактних, M±m, n=10)

Доба спостереження	Контроль (група 1)		Ібупрофен		Метиловий естер		Етиловий естер		Октиловий естер		Гексадециловий естер	
	перорально (група 2)	трансдермально (група 3)	перорально (група 4)	трансдермально (група 5)	перорально (група 6)	трансдермально (група 7)	перорально (група 8)	трансдермально (група 9)	перорально (група 10)	трансдермально (група 11)		
Інтактні	100,0±4,9											
3-тя	158,2±6,3											
4-та	148,2±8,4	160,8 ± 5,1	161,4±2,6#	153,5±2,6	157,7±9,6	153,0±5,2	159,7±3,6	163,8±7,4	155,8±2,2	160,2±2,4		
5-та	139,5±2,8*	153,2±2,6*	160,0±1,6#	145,6±7,9*	154,5±5,2	141,0±4,8	146,1±2,6*	161,9±8,3	143,6±4,8*	142,1±2,6*		
6-та	139,3±8,7*	142,3±5,0*	159,2±5,1*#	140,5±6,2*	154,2±1,5	138,8±7,2*	147,5±3,8*	162,7±6,9#	136,0±5,3*	139,6±1,0*		
7-ма	136,8±8,5*	138,1±6,0*	153,1±3,2#	137,4±5,4*	151,2±7,5	137,8±7,4	157,5±2,3#	169,5±6,4#	133,8±6,6*	138,4±3,7*		
8-ма	132,3±9,0*	138,7±3,0*	151,5±3,5#	125,1±7,7*#	153,2±6,7#	136,0±7,3	150,8±3,3#	160,0±3,2#	135,3±7,1*	137,8±9,2		
9-та	140,5±6,3	126,4±4,1*	149,6±1,2#	122,3±9,7*	147,3±3,5	135,2±8,1	139,1±8,6	145,4±3,3#	124,7±4,9*#	117,6±9,6*		
10-та	132,4±5,7*	115,6±5,0*	149,0±1,1#	131,2±5,8*	145,8±6,8	133,2±1,6	142,4±2,3*	145,7±6,3#	107,8±8,8*#	110,7±2,2*		
11-та	121,8±4,2*	124,6±3,7*	147,4±1,6#	123,5±2,1*	142,6±1,4#	132,8±7,0	135,6±2,3#	130,9±2,9*	108,0±2,0*#	106,6±7,0*#		
12-та	107,6±7,2*	121,7±6,9*	144,8±5,1#	123,2±2,4*	135,2±4,2#	133,3±4,0*#	131,4±1,7*#	124,5±3,5*	104,4±2,0*	100,2±6,5*#		
13-та	101,5±2,1*	116,0±2,9*	138,9±3,2#	120,9±7,0	124,9±4,4#	117,2±4,8	126,5±5,0	121,2±1,8*	100,2±3,5*	100,2±6,5*#		
14-та	102,1±1,1*	116,8±3,7*	113,9±3,5*	111,7±4,0*	119,0±4,4#	115,7±5,8*	121,1±2,8*#	108,8±4,0*	101,6±2,1*	100,1±5,5*#		

цівок щурів зменшилися приблизно на 6–10 % і в наступні дні експерименту ця тенденція зберігалася. До 13-ї доби спостереження (11-та доба лікування) показники групи, яку лікували пероральним введенням ібупрофену, практично досягли показників інтактних тварин. Деяка гірша картина спостерігалася при трансдермальному введенні ібупрофену, у цьому експерименті показники ширини уражених кінцівок не повернулися на рівень інтактних до кінця дослідження. Ширина уражених кінцівок контрольної групи щурів, які не піддавалися лікуванню, зменшувалася дуже повільно і до 14-ї доби спостереження була приблизно на 48 % більшою за інтактні показники.

При пероральному введенні етилового та гексадецилового естерів спостерігалася швидке зменшення ширини уражених кінцівок і вихід на рівень інтактних показників до 13-ї доби спостереження (11-та доба лікування).

При трансдермальному введенні естерів ібупрофену загалом спостерігалася краща тенденція зменшення ширини уражених кінцівок порівняно з ібупрофеном, що можна пояснити як збереженням їх терапевтичної концентрації в місці ураження за рахунок надходження естерів зі шкірного депо, яке сформувалося під час аплікації мазі, так і повільним гідролізом цих естерів з вивільненням ібупрофену під впливом ендогенних естераз в організмі щурів. Найкращий результат — повернення ширини кінцівок на рівень інтактних показників спостерігався на 13-ту добу експерименту при трансдермальному та пероральному введенні гексадецилового естеру.

Оцінювання даних протизапального впливу естерів ібупрофену порівняно з ібупрофеном, одержаних при визначенні об'єму уражених кінцівок (табл. 2), свідчать, що в цілому тенденція зміни об'єму ура-

жених кінцівок збігалася з динамікою зміни ширини.

Слід зазначити, що найкращий результат щодо зменшення об'єму кінцівок спостерігався при лікуванні маззю з гексадециловим естером (пероральне та трансдермальне введення) і вже на 13-ту добу спостереження (11-ту добу лікування) вони досягають початкових показників, тимчасом як показники ширини контрольної групи перевищують інтактні більше ніж на 50 %.

При візуальному огляді не спостерігалася зовнішніх ознак набряку, на відміну від контрольної групи тварин, у яких ознаки запалення були достатньо виражені й на 14-ту добу спостереження.

Таким чином, отримані результати свідчать про те, що естери ібупрофену як при пероральному, так і трансдермальному введенні мають високу протизапальну та протинабрякову активність, яка за ефективністю в еквімолярних кількостях перевищує протизапальний ефект ібупрофену, особливо для гексадецилового естеру.

Висновки

Нові синтезовані естери ібупрофену мають протизапальну властивість на рівні ібупрофену. Найбільшу активність виявлено для гексадецилового естеру. Пероральне та трансдермальне його введення приводить до швидкого зменшення ширини та об'єму уражених кінцівок щурів на моделі формалінового запалення. Повернення на рівень початкових показників спостерігається вже на 11-ту добу лікування процесу запалення.

ЛІТЕРАТУРА

1. *Маянский Д. Н.* Лекции по клинической патологии // Д. Н. Маянский. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2008. – 249 с.
2. *Улащик В. С.* Влияние физических факторов на морфофункциональное состояние клеточных структур / В. С. Улащик, О. Н. Тимошенко

// Вопросы курортологии. – 2006. – № 6. – С. 48–52.

3. *Woof J. M.* The function of immunoglobulin A in immunity / J. M. Woof, M. A. Kerr // *J. Pathol.* – 2006. – Vol. 208, N 2. – P. 270–282.

4. *Потемина Т. Е.* Воспаление. Системные изменения в организме при воспалении. Хроническое воспаление / Т. Е. Потемина, В. А. Ляляев, С. В. Кузнецова. – Н. Новгород : Изд-во НижГМА. – 2010. – 33 с.

5. *Тринус Ф. П.* Развитие уявлений про механизмы дії нестероїдних протизапальних лікарських засобів та анальгетиків-антипіретиків / Ф. П. Тринус // *Фармакологія та лікарська токсикологія.* – 2012. – № 2 (27). – С. 68–72.

6. *Бутко Я. А.* Фармакокоррекция раневого процесса / Я. А. Бутко // *Провизор.* – 2007. – № 15. – С. 26–32.

7. *Чичасова Н. В.* Стратегические подходы к лечению ревматоидного артрита / Н. В. Чичасова // *Фарматека.* – 2009. – № 20. – С. 22–29.

8. *Головенко Н. Я.* Биохимическая фармакология пролекарств : монография / Н. Я. Головенко, И. А. Кравченко. – Одесса : Экология, 2007. – 360 с.

9. *Bennet A.* Nimesulid: an NSAID that preferentially inhibits COX-2, and has various unique pharmacological activities / A. Bennet, G. Villa // *Exp. Opin. Pharmacotherapy.* – 2000. – Vol. 1. – P. 277–286.

10. *Хананов Э. А.* Пролонгированные лекарственные формы как способ снижения негативных воздействий на человеческий организм / Э. А. Хананов, П. Г. Мизина, А. А. Симакина // *Известия Самарского научного центра Российской академии наук.* – 2009. – Т. 11, № 1 (6). – С. 1321–1323.

11. *European convention for the protection of vertebrate animals used for experimental and other scientific purposes* // Strasbourg: Council of Europe. – 1986. – N 123. – 51 p.

12. Загальноетичні принципи експериментів на тваринах // *Ендокринологія.* – 2003. – Т. 8, № 1. – С. 142–145.

13. *Стефанов О. В.* Доклінічні дослідження лікарських засобів : метод. рекомендації / О. В. Стефанов. – Київ. : МОЗ України. Державний фармакологічний центр, 2001. – 527 с.

14. *Хабриев Р. У.* Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ / Р. У. Хабриев – М. : Медицина, 2005. – 832 с.

15. *Greenwald R. A.* Animal models for evaluation of arthritic drugs / R. A.

Greenwald // *Meth. Find Clin. Pharmacol.* – 1991. – Vol. 13. – P. 75–83.

16. *Wheeler-Aceto H.* Neurogenic and tissue mediated components of formalin-induced oedema / H. Wheeler-Aceto, A. Cowan // *Agents Actions.* – 1991. – Vol. 34. – P. 264–269.

17. *Fantone J. C.* Modulation of inflammatory reactions by prostaglandins / J. C. Fantone, S. L. Kunkel, P. A. Ward, R. B. Zurier // *J. Immunol.* – 1982. – Vol. 125. – P. 2591–2596.

18. *Кирева М. В.* Синтез и противовоспалительная активность сложных эфиров ибупрофена / М. В. Кирева, И. А. Кравченко, Е. А. Алексеева // *Химико-фармацевтический журнал.* – 2014. – Т. 48, № 5. – С. 14–17.

19. *Методические рекомендации по экспериментальному (доклиническому) изучению фармакологических веществ, предлагаемых в качестве нестероидных противовоспалительных средств* / С. М. Дрогатов, Н. А. Мохорт, И. А. Зупанец [и др.]. – К. : ФК МЗ Украины, 1994. – 46 с.

20. *Сернов Л. Н.* Элементы экспериментальной фармакологии / Л. Н. Сернов, В. В. Гацура. – М. : ВНЦ БАВ, 2000. – 352 с.

REFERENCES

1. *Mayansky D.N.* Lectures on Clinical Pathology. Moscow, GEOTAR-Media, 2008. 249 p.
2. *Ulashchik V.S., Tymoshenko O.N.* Effect of physical factors on morphofunctional state of cellular structures. *Voprosy kurortologii* 2006; 6: 48-52.
3. *Woof J.M., Kerr M.A.* The function of immunoglobulin A in immunity. *J. Pathol.* 2006; 208; 2: 270-282.
4. *Potemina T.Ye., Lyalyayev V.A., Kuznetsova S.V.* Inflammation. Systemic changes in the body during inflammation. Chronic inflammation. Nizhniy Novgorod: Publishing NizhGMA. 2010. 33 p.
5. *Trinus F.P.* The development of ideas about the mechanisms of action of non-steroidal anti-inflammatory drugs and analgesics-antipyretics. *Farmakologiya i likars'ka toksikologiya* 2012; 2 (27). P. 68-72.
6. *Butko Ya.A.* Farmakocorrection of wound healing process. *Provizor* 2007; 15: 26-32.
7. *Chichasova N.V.* Strategic approaches to the treatment of rheumatoid arthritis. *Farmateka* 2009; 20: 22-29.
8. *Golovenko N.Ya., Kravchenko I.A.* Biochemical pharmacology of prodrugs: Monography. Odessa: Ecology, 2007. 360 p.
9. *Bennet A., Villa G.* Nimesulid: an NSAID that preferentially inhibits COX-2, and has various unique pharmacologi-



cal activities. *Exp. Opin. Pharmacotherapy* 2000; 1: 277-286.

10. Khananov E.A., Mizina P.G., Simakina A.A. Prolonged dosage forms as a way to reduce the negative effects on the human body. *Izvestiya Samar-skogo nauchnogo tsentra Rossiyskoy akademii nauk* 11; 1 (6). 2009: 1321-1323.

11. European convention for the protection of vertebrate animals used for experimental and other scientific purposes. Strasbourg: Council of Europe. 1986; 123. 51 p.

12. General ethical principles of experiments on animal. *Endocrinologiya* 2003; 8; 1: 142-145.

13. Stephanov O. Preclinical studies of drugs. Guidelines. Kyiv., MHP of Ukraine. The State Pharmacological Center, 2001. 527 p.

14. Khabriev R.W. Manual on experimental (preclinical) study of new pharmacological substances. Moscow, *Meditsina* 2005. 832 p.

15. Greenwald R.A. Animal models for evaluation of arthritic drugs. *Meth. Find Clin. Pharmacol.* 1991; 13: 75-83.

16. Wheeler-Aceto H., Cowan A. Neurogenic and tissue mediated components of formalin-induced oedema. *Agents Actions* 1991; 34: 264-269.

17. Fantone J.C., Kunkel S.L., Ward P.A., Zurier R.B. Modulation of inflam-

matory reactions by prostaglandins. *J. Immunol.* 1982; 125: 2591-2596.

18. Kiryeva M.A., Kravchenko I.A., Alekseyeva Ye.A. Synthesis and anti-inflammatory activity of esters of ibuprofen. *Chimiko-farmatsevtichesky zhurnal* 2014; 48 (5): 14-17.

19. Drogovoz S.M., Mohort N.A., Zupanets I.A. et al. The guidelines for experimental (preclinical) study of pharmacological substances proposed like as the nonsteroidal anti-inflammatory agents. Kyiv, PC MHP of Ukraine, 1994. 46 p.

20. Sernov L.N., Gatsura V.V. The elements of experimental pharmacology. Moscow, VNC BAV, 2000. 352 p.

Надійшла 16.12.2014

УДК 615.1:546.284'161-32:547.82

О. В. Продан, В. Ю. Анісімов, В. Є. Кузьмін¹, В. О. Гельмбольдт

ОЦІНКА БІОЛОГІЧНОЇ АКТИВНОСТІ ФУНКЦІОНАЛІЗОВАНИХ ПІРИДИНІВ І ДІПІРИДИНІВ ЯК ПОТЕНЦІЙНИХ КОМПОНЕНТІВ КАРІЄСПРОТЕКТОРНИХ АГЕНТІВ

Одеський національний медичний університет, Одеса, Україна,

¹ Фізико-хімічний інститут імені О. В. Богатського НАН України, Одеса, Україна

УДК 615.1:546.284'161-32:547.82

О. В. Продан, В. Ю. Анисимов, В. Е. Кузьмин¹, В. О. Гельмбольдт

ОЦЕНКА БИОЛОГИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ ФУНКЦИОНАЛИЗИРОВАННЫХ ПИРИДИНОВ И ДИПИРИДИНОВ КАК ПОТЕНЦИАЛЬНЫХ КОМПОНЕНТОВ КАРИЕСПРОТЕКТОРНЫХ АГЕНТОВ

Одеський національний медичний університет, Одеса, Україна,

¹ Фізико-хімічний інститут імені О. В. Богатського НАН України, Одеса, Україна

Проведен компьютерный поиск структур производных пиридина и дипиридина с высокой вероятностью существования противовоспалительной активности, представляющих интерес в качестве компонентов «ониевых» гексафторосиликатов — перспективных кариеспротекторных агентов. Поиск структур осуществляли путем подбора азотсодержащего гетероциклического основания и функциональной группы, которая обуславливает проявление биологической активности. В качестве основания использовали пиридин, 2,2'-, 4,4'-дипиридин, 2,2'-, 4,4'-дипиридинкетон. Оценку потенциальной биологической активности полученных структур проводили с использованием программы PASS 11 Professional. Результаты компьютерного анализа показали, что среди структур, содержащих остаток уксусной кислоты, наибольшая вероятность наличия противовоспалительной активности у производных 2,2'-, 4,4'-дипиридинкетонов. Наличие остатка α-пропионовой кислоты в структуре молекулы в значительной степени повышает вероятность существования противовоспалительной активности, особенно среди производных пиридина и 2,2'-, 4,4'-дипиридинкетонов.

Ключевые слова: производные пиридина и бипиридина, противовоспалительная активность, «ониевые» гексафторосиликаты, кариеспротекторное действие.

UDC 615.1:546.284'161-32:547.82

O. V. Prodan, V. Yu. Anisimov, V. Ye. Kuz'min¹, V. O. Gelmboldt

EVALUATION OF THE BIOLOGICAL ACTIVITY OF FUNCTIONALIZED PYRIDINES AND DIPYRIDINES AS CARRIES-PREVENTIVE AGENTS POTENTIAL COMPONENTS

The Odessa National Medical University, Odessa, Ukraine,

¹ O. V. Bogatskiy Physical and Chemical Institute NAMS of Ukraine, Odessa, Ukraine

Background. The present study investigated a computer search structures pyridine and bipyridine derivatives with a high probability of the existence of anti-inflammatory activity in order to obtain the potential components of the hexafluorosilicates with heterocyclic onium cations and their use as caries-preventive agents.

Methods. Searching structures was performed by adjusting the nitrogen-containing heterocyclic base and a functional group which imparts biological activity. As the base used pyridine, 2,2'-, 4,4'-dipyridine,

