



Противовоспалительная активность модифицированных гликозаминогликанов

Д.С.Баев, Т.Г.Толстикова, И.В.Сорокина, М.Ю.Рутман, *Е.С.Лукина, *И.Ю.Понеделькина

Новосибирский институт органической химии им. Н.Н. Ворожцова СО РАН, Новосибирск,

*Института нефтехимии и катализа РАН, Уфа

Ключевые слова: гликозаминогликаны, противовоспалительная активность, гепарин, хондроитинсульфат, таурин, ибупрофен.

Гликозаминогликаны (ГАГ) являются одним из интересных и чрезвычайно перспективных классов биологически активных соединений. Важной особенностью природных ГАГ является их выраженная способность к химической модификации, что открывает возможность получения на их основе полусинтетических производных с заданными свойствами [4, 5]. В этом случае для направленной модификации могут использоваться как природные, так и синтетические фармаконы. В данной работе изучены противовоспалительные свойства конъюгатов широко распространенных ГАГ – гепарина (Г), хондроитинсульфата (ХС) и гиалуроновой кислоты (Гк) – с ибупрофеном (И), пара-аминофенолом (ПАФ) и аминокислотой таурином (Тау). Ибупрофен присоединялся к ГАГ через лизин (Лиз). Молекулярный дизайн и синтез соединений выполнен в Институте нефтехимии и катализа РАН.

Свойства модифицированных ГАГ изучали в экспериментах на нелинейных мышках обоего пола массой 22-25 г. на моделях воспаления, вызванного каррагенином и гистамином [2]. Изучаемые соединения вводили в виде водно-твиновой смеси внутривенно в суммарной дозе 50 мг/кг, выбранной с учетом литературных данных [3]. В качестве референс-препарата использовали ибупрофен в дозах 15 и 50 мг/кг. Меньшая доза соответствует дозе ибупрофена в

конъюгатах, рассчитанной исходя из его молярной доли, большая – соответствует терапевтической дозе для человека в пересчете на мышей. Контрольным животным вводили эквивалентный объем физиологического раствора. Противовоспалительный эффект оценивали по уменьшению, по сравнению с контролем, индекса отека, который рассчитывали в процентах как отношение разности здоровой и воспаленной лапы к массе здоровой. Статистическую обработку данных проводили методами параметрической статистики с использованием пакета программ "STATISTIKA 6.0". Результаты считали достоверными при $p < 0,05$ по критерию Стьюдента.

На каррагениновой модели (табл.) показано, что модификация ГАГ нестероидными противовоспалительными фармаконами не оказывает значимого влияния на величину отека. Модификация ГАГ таурином, напротив, повышает противовоспалительный эффект: достоверное снижение каррагенинового отека вызывают Г-Тау и Гк-Тау, чей эффект близок фармакопейному ибупрофену в дозе 50 мг/кг. Конъюгат ХС-Тау оказывает менее выраженное действие, проявляя тенденцию к снижению отека ($p = 0,08$). Сравнивая свойства ХС и Г в конъюгатах с одинаковыми фармаконами, следует отметить, что вклад гепарина в реализацию эффекта выше, что подтверждает наличие у него собственных противовоспалительных свойств.

Таблица

Противовоспалительная активность модифицированных гликозаминогликанов

Группа	Индекс каррагенинового отека, %	p	Индекс гистаминового отека, %	p
Контроль	64,8±8,3	-	54,1±7,1	-
Ибупрофен, 15 мг/кг	53,2±9,4	0,38	32,2±4,2*	0,01
Ибупрофен, 50 мг/кг	37,1±5,2*	0,01	24,2±2,3***	0,0009
ХС-Тау	46,9±4,6	0,08	43,8±2,9	0,17
ХС-Лиз-И	59,9±5,7	0,62	40,2±2,1	0,06
ХС-ПАФ	59,0±3,6	0,51	38,9±3,7	0,06
Г-Лиз-И	48,1±5,2	0,10	26,4±3,1**	0,002
Г-Тау	42,1±3,8*	0,04	22,5±8,7**	0,006
ГК-Тау	40,9±5,9*	0,03	24,2±3,6**	0,001

Результаты, полученные на гистаминовой модели (табл.), также свидетельствуют об усилении противоотечного действия ГАГ при модификации Тау.

Эффект конъюгатов Г-Тау и Гк-Тау повышается до уровня референс препарата в высшей дозе. Соответствующее производное хондроитинсульфата было неактивным. На фоне гистамина растет противовоспалительная активность конъюгатов ГАГ с ибупрофеном и ПАФ. Это вызвано тем, что при введении избыточного количества гистамина прежде всего усиливается синтез простагландинов и лейкотриенов за счет активизации циклооксигеназного пути воспаления. В этих условиях повышается активность нестероидных противовоспалительных препаратов, которые являются ингибиторами циклооксигеназы.

При индукции каррагенином развитие воспалительной реакции идет по классическому пути, связанному с активацией калликреин-кининовой системы и системы комплемента. Известно, что гепарин, являясь кофактором протромбина III, способен в комплексе с ним ингибировать переход фактора XII (Хагемана) системы свёртывания крови в активированную форму. Этот фактор инициирует каллекреин-кининовую систему и каскад комплемента, приводящий к выработке вазоактивных пептидов и развитию воспалительной реакции. Кроме того, известно о способности гепарина непосредственно воздействовать на факторы комплемента, в том числе на компоненты классического и альтернативного пути активации, терминальные компоненты комплекса мембранной атаки и некоторые регуляторные белки [1]. Таким образом, гепарин уменьшает

воспаление, путем воздействия на каскады комплемента и калликреин-кининовой систем.

Основываясь на полученных нами данных об усилении противовоспалительной активности гепарина, модифицированного таурином, по сравнению с его модификацией лизином с ибупрофеном, можно сделать предположение об усилении аффинности конъюгата Г-Тау к белкам комплемента и антитромбину III за счёт аллостерического взаимодействия. Низкая активность модифицированных ХС связана с тем, что их противовоспалительное действие связано преимущественно с воздействием на клеточное звено воспалительной реакции. Следует также отметить неизменно высокую эффективность тауриновых конъюгатов гиалуроновой кислоты.

Таким образом, установлено, что образование конъюгатов с таурином повышает противовоспалительную активность гепарина и гиалуроновой кислоты, предположительно за счет увеличения аффинитета к белкам ингибиторам воспаления.

Литература

1. Галевская Л.В., Соловцова И.Л., Рюмина Е.В. // *Вопросы медицинской химии*. 2001. № 1. С. 13-15.
2. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ. – М.: «Ремедиум». 2000. С. 240-241.
3. Ghosh A. K., Hirasawa N., Lee Y. S. et al. // *British Journal of Pharmacology*. 2002. V 137. P. 441–448.
4. Larsen C.S., Johansen M., Harboe E. et al. // *Eur. Pat. Appl. EP 331471 A1* 19890906.
5. Sugahara K., Kitagawa H. // *Curr. Opin. Struct. Biol.* 2000. V. 10 (5). P. 518–527.

The anti-inflammatory activity of modified glycosaminoglycans

D.S.Baev, T.G.Tolstikova, I.V.Sorokina, M.Yu.Rutman, *E.S.Lukina, *I.Yu.Ponedelkina

*Novosibirsk N.N.Vorozhtsov Institute of Organic Chemistry, Novosibirsk,
Institute of Petrochemistry and Catalysis of the Russian Academy of Sciences, Ufa*

Key words: glycosaminoglycans, anti-inflammatory activity, heparin, chondroitin sulfate, taurine, ibuprofen.

On the models of inflammation induced by carragenan and histamine the anti-inflammatory activity of following conjugates was investigated: chondroitin sulfate-lysine-ibuprofen, chondroitin sulfate-aurine, heparin-lysine-ibuprofen, heparin-aurine. It was determined that modification by taurine increase the anti-inflammatory activity of glycosaminoglycans. Admittedly, the modification by taurine increases the affinity of glycosaminoglycans to the inflammation inhibitory proteins.