

Т.В. ХАРЛАМОВА

ИССЛЕДОВАНИЕ АНТИОКСИДАНТНОЙ АКТИВНОСТИ ХИНОКСАЛИНОВЫХ ПРОИЗВОДНЫХ ФРАНГУЛА-ЭМОДИНА

В эксперименте на животных установлена антиоксидантная активность хиноксалиновых производных франгула-эмодина. Рассмотрены вопросы влияния заместителей на активность соединений.

В последнее время значительно повысился интерес к исследованиям процессов свободнорадикального окисления и, как следствие, к препаратам, способным влиять на интенсивность этих процессов [1-4]. Свободнорадикальное перекисное окисление липидов (ПОЛ) является универсальным процессом, сопровождающим большинство заболеваний и в значительной степени определяющим повреждение клеток. Процессы ПОЛ активизируются при гипоксии тканей и ор-

ганов, когда на фоне частичного разрушения клеточных структур происходит резкое повышение концентрации кислорода. Для регулирования свободнорадикальных процессов в организме применяют биологически активные соединения (БАС), проявляющие антиоксидантные свойства. К таким производным относятся как препараты синтетического, так и природного происхождения среди которых немаловажное значение имеют полифенолы [2,5,6]. К полифенолам относятся

тысячи биологически активных соединений, общность структуры которых состоит в наличии ароматического кольца и фенольной гидроксильной группы в составе молекулы. Они подвергаются различным биохимическим изменениям и принимают участие в ряде физиологических процессов. К соединениям полифенольной структуры относятся и производные антрахинона.

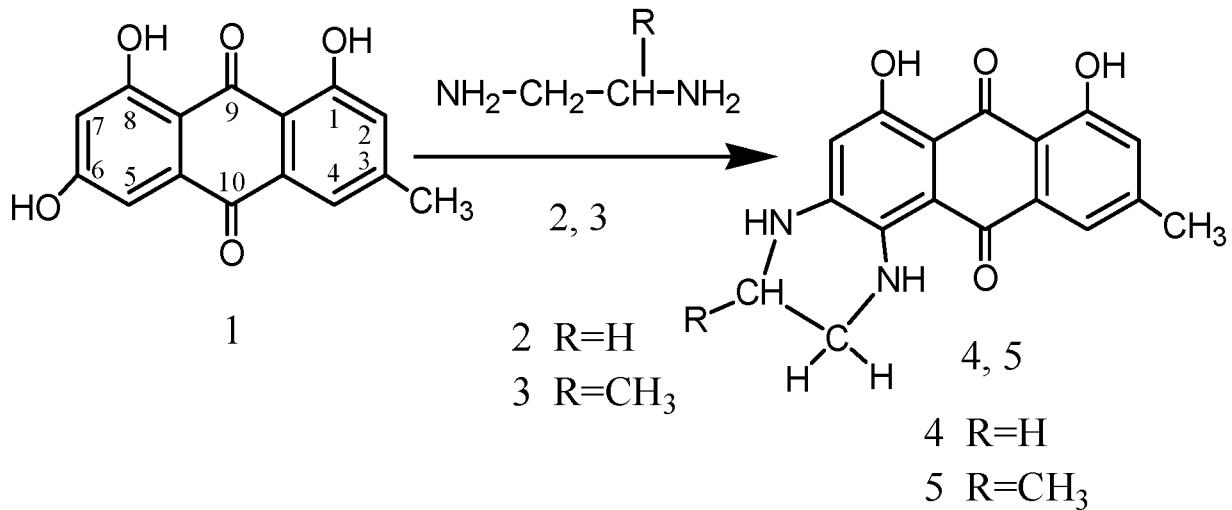
Производные антрахинона представляют собой большой класс органических соединений, имеющий широкий спектр практических приложений [7]. Исследования в области синтеза и изучения свойств различных N-замещенных аминоантрахинонов, с различными аминогруппами в заместителе, позволили выявить большое количество веществ, обладающих практически важными свойствами. Они представляют большую группу антрахиноновых красителей, а также веществ, проявляющих различные виды физиологической активности [7-9].

Целью исследования явилось изучение антиоксидантной активности химических соединений полифенольной природы - хиноксалиновых производных франгула-эмодина.

(2,3), обусловлен тем, что фрагмент 1,2-диамина является элементом структуры некоторых лекарственных соединений [11], а среди производных 9,10-антрахинона, содержащим его в своей структуре, выявлены вещества, обладающие цитостатическим, противовирусным действием, а также проявляющим высокую противоопухолевую активность подобную по спектру действия антрациклиновым антибиотикам, но с меньшим уровнем кардиотоксичности [12-15].

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ ЧАСТЬ

О процессе перокисного окисления липидов (ПОЛ) судили по изменению концентрации малонового диальдегида (МДА) – продукта ПОЛ в грубой фракции плазматических мембран печени крыс [16]. Этот метод является наиболее известным и часто применяемым. В основе метода лежит определение концентрации окрашенного комплекса, образовавшегося в результате реакции МДА с двумя молекулами тиобарбитуровой кислоты (ТБК) в кислой среде при температуре 90-100 °C. Максимум поглощения образо-



При исследовании взаимодействия 1,6,8-тригидрокси-3-метилантрахинона (франгула-эмодина) (1) с этилендиамином (2) и 1,2-диаминопропаном (3) были синтезированы производные (4,5) [10]. Исходное соединение (франгула-эмодин) (1) – один из наиболее широко распространенных в природе гидроксиантрахинонов был выделен из корней щавеля тяньшанского (*Rumex tianschanicus A. Los*), относящегося к секции *Halolapatum A.Los. sekt. Nova*. Выбор диаминов

вавшегося комплекса находится в области 532-535 нм. Этот метод прост, достаточно чувствителен, специфичен и адекватен. Практически во всех случаях изменение содержания МДА хорошо коррелирует с кинетикой образования перекисей липидов и поглощением кислорода [17].

«Грубую» фракцию плазматических мембран печени (2мг) инкубировали в среде (4мл), содержащей в mM: 145-KCl, 25-трис HCl (pH 7.4), 200-аскорбат, 10-FeSO₄•7H₂O в течении 15 минут при

**Таблица. Влияние исследуемых соединений на содержание МДА
в грубой фракции плазматических мембран печени крыс**

№	Образец	Брутто-формула	М.в.	Содержание МДА (n=3) нмоль/мг белка	% изменений
1	Контроль	-	-	7,8	100,0
2	Острый гепатит (ОГ)	-	-	34,4	441,0
3	ОГ+ аскорбиновая кислота	-	-	12,3	157,7
4	Соединение (4)	$C_{17}H_{14}O_4N_2$	310.17	29,5	378,2
5	Соединение (5)	$C_{18}H_{16}O_4N_2$	324.18	31,7	406,4

37 °C на термостатированной мешалке. Реакцию останавливали добавлением 70 % ТХУК (0.2 мл), пробы центрифугировали в течении 15 минут при 8000g. Из надосадочной жидкости всех проб брали по 2 мл и добавляли во все пробы по 1 мл 0.7 % ТБК. Пробы вновь инкубируются 15 минут на кипящей водяной бане. После охлаждения пробы фотометрируются на КФК-2МП при 535 нм против контрольной пробы.

В качестве моделей использовали крыс с острым гелиотриновым гепатитом. Модель остального экспериментального гепатита создавали одноразовым введением гепатотоксина гелиотрина в дозе 25 мг/100г веса тела животного. Через 6 дней после введения гелиотрина экспериментальные крысы получали производные 9,10-антрахинона, в качестве антиоксидантных препаратов. Препараты вводились в течении 5-и дней. Ежедневная доза составляла 100 мкг/150г веса тела животного. Повторность опытов – 3-х кратная. В качестве препарата сравнения использовали аскорбиновую кислоту, которая является, как известно, хорошим природным антиоксидантом. Результаты проведенных исследований представлены в таблице.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Полученные результаты показывают, что при островом гепатите содержание МДА в грубой фракции плазматических мембран печени крыс возрастает почти в 4,5 раза, с 7,8 нмоль/мг белка (контроль) до 34,4 нмоль/мг белка (Острый гепатит (ОГ)). Введение аскорбиновой кислоты в концентрации 5 мг/100г снижает содержание малонового диальдегида (МДА) почти на 283 % и составляет 12,3 нмоль/мг белка (ОГ+аскорбиновая кислота).

Из экспериментальных данных следует, что исследуемые соединения (4,5) обладают анти-

оксидантной активностью и достоверно снижают содержание МДА в печени опытных крыс. Однако активность соединений не превосходит эффекта аскорбиновой кислоты, снижая содержание МДА соответственно на 62,8 % и 34,6 %. При этом следует обратить внимание, что несмотря на близость структуры исследуемых производных, одинаковое взаимное расположение гидроксильных групп в 1 и 8 положениях, метильной группы в положении 3, наличие C=O групп антрахиноновой системы, их активность отличается почти в два раза, что может быть связано со структурными особенностями хиноксанолового фрагмента входящего в состав соединений. Наличие не замещенного диаминного фрагмента (NH-CH₂-CH₂-NH) в продукте (4) оказывает больший эффект на проявление антиоксидантных свойств, а наличие метильной группы в составе диаминного фрагмента (NH-CH₂-CH(CH₃)-NH) соединения (5) понижает активность.

Автор выражает искреннюю признательность д.б.н., профессору Далимовой С.Н., под руководством которой проведено исследование антиоксидантных свойств производных.

ЛИТЕРАТУРА

- Громова В.Ф., Шаповал Г.С., Миронюк И.Е., Нестюк Н.В. Антиоксидантные свойства лекарственных растений. // Химико-фармацевтический журнал. 2008. Т.42. №1. С. 26-29.
- Николаева И.Г., Дымшееева Л.Д., Николаев С.М., Николаева Г.Г. Антиоксидантная активность ноотропного средства «Полиноофит» и изучение его флавоноидного состава. // Химико-фармацевтический журнал. 2007. Т.41. №10. С. 22-25.
- Катикова О.Ю., Костин Я.В., Тишкин В.С. Гепатопротекторное действие препаратов растительного происхождения. // Экспериментальная и клиническая фармакология. 2002. Т. 65. №1. С.41-44.
- Шульпекова Ю.О. Флавоноиды расторопши пятнистой в лечении заболеваний печени. // Российский медицинский журнал. 2004. Т.12. №5. С.47-54.

5. Запрометнов М.Н. Фенольные соединения. Распространение, метаболизм и функции в растениях. Москва, 1993. 272с
6. Барабой В.А. Биологическое действие растительных фенольных соединений. Киев, 1976. 260с.
7. Горелик М.В. Химия антрахинона и его производных. Москва, 1983. 296с.
8. Степанов Б.И. Введение в химию и технологию органических красителей. Москва, 1977. 488с.
9. Музычина Р.А. Природные антрахиноны. Биологические свойства и физико-химические характеристики. Москва, 1998. 864с.
10. Харламова Т.В. Взаимодействие эмодина с этилендиамином и 1,2-диаминопропаном. // Известия НАН РК. Серия химическая. 2004. № 1. С.35-39.
11. Бартон Д., Оллис В.Д. Общая органическая химия. Москва, 1982. Т.3. 735с.
12. Патент США. № 4526788. / Murdock K.C., Weeb R.L.. Опубл. 18.03.85.
13. Патент США. № 4197249. / Murdek K., Eivor N.Y., Durr F.N. Опубл. 04.04.80
14. Патент США. № 4540788. / Murdock K.C., River N.X. Опубл. 10.10.85
15. Патент США. № 4732970. / Fielda T.L., Murdock K.C. Опубл. 22.03.88
16. Ланкин В.З., Меньшикова Е.Б. Окислительный стресс. Москва, 2001. 342с.
17. Владимиров Ю.А., Арчаков А.И. Перекисное окисление липидов в биологических мембранах. Москва, 1972.

Резюме

Жануарларға жүргізілген тәжірибелерде франгула-эмодиннің хиноксанлинді туындыларының антиокси-дантты белсененділігі зерттелген. Туындылардың құрылымдық ерекшеліктері және олардың антиоксидантты әсерлері жайында сұрақтар қарастырылады.

*Институт химических наук им. А.Б. Бектурова
Комитета науки МОН РК,
г.Алматы*

Поступила 28.04.2008 г.