

ОСОБЛИВОСТІ ФАРМАКОДИНАМІКИ КОРЕКТОРУ БІЛКОВОГО ОБМІНУ З АНАБОЛІЧНОЮ ДІЄЮ

Національний фармацевтичний університет

(м. Харків)

Дана робота є фрагментом НДР «Фармакологічні дослідження біологічно активних речовин і лікарських засобів синтетичного та природного походження, їх застосування у медичній практиці», № держ. реєстрації 0103U000478.

Вступ. Доведено, що запалення – це складна комплексна реакція живих тканин на місцеве пошкодження, яка складається з поетапних змін мікроциркуляторного русла, системи крові та сполучної тканини, що спрямовані на ізоляцію і усунення пошкоджуючого агенту та відновлення пошкоджених тканин. Вона циклічна: гемо- та лімфосудинна відповідь на альтерацію забезпечує підвищення судинної проникливості як для плазми, так і для клітин крові (ексудація), це призводить до появи клітинного запального інфільтрату, який підлягає фагоцитозу, та до вторинної деструкції тканини (очищенню). Протягом всього процесу в осередку запалення відбувається зміна клітинних кооперацій, здійснюється трансформація клітин та судин, які направлені на утворення регенеративного проліферату та закінчується диференціюванням клітин, репарацією та одужанням [2,3,5].

Відомо, що запалення завжди починається з підвищення обміну речовин. Цим значною мірою пояснюється один з кардинальних ознак процесу – підвищення температури. Надалі інтенсивність метаболізму знижується, а разом з цим змінюється і його спрямованість. Якщо спочатку, тобто в гострому періоді запалення, переважають процеси розпаду, то надалі – процеси синтезу. Розмежувати їх у часі практично неможливо. Коли переважають катболічні процеси спостерігається деполімеризація білково-глікозаміногліканових комплексів, розпад білків, жирів і вуглеводів, поява вільних амінокислот, поліпептидів, аміноцукрів, уронових кислот. Деякі з утворюваних речовин становлять особливий інтерес (кініни, простагландини), так як, включаючись в динаміку запалення, вони надають йому певний відтінок [2,3,5].

Об'єктом наших досліджень є екстракт з трави люцерни посівної (ЕТЛП) з доказаними нами властивостями коректора білкового обміну з анаболічною дією [1,4,6].

Механізм специфічної фармакологічної дії ЕТЛП обумовлений складом біологічно активних речовин

(БАР), який представлений великою кількістю білка, амінокислот, флавоноїдів, дубильних речовин, оксікоричних кислот та тощо [1,4,6]. Різноманітність БАР обґрунтовує і широку фармакодинаміку ЕТЛП: анаболічну дію та здатність коректувати білковий обмін, мембраностабілізуючу, цитопротекторну і імунотропну властивості [1,4,6,7]. Зважаючи на вищевикладене можна припустити і здатність ЕТЛП впливати на перебіг запального процесу.

Тому в рамках дослідження фармакодинаміки нового препарату представляє інтерес визначити вплив коректора білкового обміну з анаболічною дією ЕТЛП на протікання реакції запалення, бо він може втручатися в процес синтезу та утворення флогогенних ферментів, медіаторів та тощо [2,3,5].

Отже, **мета даної роботи** – прослідити вплив ЕТЛП та препарату порівняння калію оротату (КО) в порівнянні з класичним протизапальним засобом диклофенаком натрію на перебіг запальної реакції, викликаного карагеніном.

Об'єкт і методи дослідження. Вплив вивчуваних об'єктів, які вводили у профілактичному режимі протягом 7 діб, на перебіг запальної реакції вивчали на моделі гострого карагенінового набряку стопи у білих щурів масою 180-200 г. загальноприйнятим методом [8]. Набряк викликали субплантарним введенням 0,1 мл 1% розчину карагеніну в одну із задніх кінцівок щурів-самців дослідних та контрольних груп через 1 годину після введення препарату порівняння Диклофенаку натрію у дозі 8,0 мг/кг та останнього введення ЕТЛП та КО у дозах 25 та 180 мг/кг відповідно. Контрольна група щурів одержувала еквівалентну кількість розчинника. Про розвиток набряку судили за збільшенням об'єму стопи, який вимірювали в динаміці через 1; 2; 3; 4 і 5 годин після введення флогогену за допомогою механічного онкометра за А. С. Захаревським [8]. Антиексудативну протизапальну активність препаратів виражали у% і визначали за здатністю зменшувати набряк у дослідних тварин у порівнянні з контрольними. Утримання тварин та експерименти проводилися відповідно до положень «Європейської конвенції про захист хребетних тварин, які використовуються для експериментів та інших наукових цілей» (Страсбург, 1985), «Загальних етичних принципів експериментів

на тваринах», ухвалених Першим національним конгресом з біоетики (Київ, 2001).

Усі отримані експериментальні дані обробляти статистично. Для проведення математичних розрахунків застосовували стандартний пакет статистичних програм "Statistica 6,0". Результати надані в таблиці.

Результати досліджень та їх обговорення. Аналіз результатів таблиці показав, що препарат порівняння диклофенак натрію у дозі 8 мг/кг виявляє виражену антиексудативну дію більшу за 50%, що свідчить про адекватність відтворюваності моделі карагенінового набряку та достовірність одержаних результатів.

Таблиця

Оцінка впливу ЕТЛП та референс-препаратів на перебіг гострого карагенінового набряку у щурів

Умови досліджу	Протизапальна активність, %				
	1 год.	2 год.	3 год.	4 год.	5 год.
ЕТЛП, 25 мг/кг	41,6	40,6	4,0	6,9	4,4
КО, 180 мг/кг	28,3	5,3	2,7	3,8	6,1
Диклофенак натрію, 8 мг/кг	62,3	63,9	72,7	73,1	68,0

Установлено, що протизапальна активність ЕТЛП в дозі 25 мг/кг через 1 годину після маніфестації карагенінового запалення склала 41,6%, через 2 години – 40,6%, через 3 години – 4%, через 4 години – 6,9%, а через 5 – 4,4% (табл.). Аналіз динаміки протизапальної активності ЕТЛП в дозі 25 мг/кг показав, що найбільший протизапальний ефект ЕТЛП спостерігається через 1 та 2 години після маніфестації карагенінового запалення (41,6 та 40,6% відповідно) та його можна характеризувати як помірний (табл.).

Протизапальний ефект препарату порівняння калію оротату в дозі 180 мг/кг через 1 годину після маніфестації карагенінового запалення становив 28,3%, через 2 години – 5,3%, через 3 години – 2,7%, через 4 години – 3,8%, а через 5 – 6,1% (табл.). Отже, протизапальну активність КО в дозі 180 мг/кг проявляє тільки через 1 годину після маніфестації карагенінового набряку, яка складає 28,3%, що дозволяє характеризувати її як слабку (табл.).

Порівняльний аналіз динаміки протизапальної активності ЕТЛП та референсного калію оротату дозволив установити, що екстракт трави з люцерни посівної в дозі 25 мг/кг краще за КО в дозі 180 мг/кг здатний пригнічувати запальну реакцію через 1 та 2 години після введення карагеніну у 1,5 та 7,7 разу відповідно, що свідчить на користь ЕТЛП (табл.).

На сьогодні, у процесі дослідження протизапальних властивостей нових потенційних лікарських засобів класичним підходом є вивчення їх впливу на ексудативну фазу запалення на такій моделі, що дозволяє визначити механізм дії нових

фармакологічно активних речовин [5]. В експериментальних дослідженнях з вивчення протизапальної дії нових потенційних лікарських засобів найбільш широко використовуються модель гострого карагенінового запалення лапи у щурів [5]. На тлі експериментального карагенінового набряку у тварин спостерігали основні ознаки запальної реакції, що зумовлені порушенням мікроциркуляції, гіперплазією, клітинним хемотаксисом, та супроводжувалися лихоманкою і больовим синдромом. Це можна пояснити впливом таких речовин, як біогенні аміни, кініни, простагландини та лейкотрієни, активність яких можна прослідити в динаміці на різних етапах розвитку карагенінового запалення, це дозволяє непрямо передбачити механізми протизапальної дії досліджуваних речовин [5,8]. Так, в перші 30-90 хв у патогенезі карагенінового запалення у щурів беруть участь серотонін і гістамін, в інтервалі між 1,5-2,5 год – кініни, а між 2,5-5,5 год – простагландини. Що пояснює пряму залежність між ефективністю препарату на моделі карагенінового набряку у щурів та його застосуванням в клініці [5,8].

Таким чином, враховуючи механізм розвитку гострої карагенінової запальної реакції, отримані дані дозволяють припустити, що на відміну від калію оротату ЕТЛП здатний пригнічувати вивільнення таких медіаторів запалення, як серотонін, гістамін та кініни. Останнє можна пояснити здатністю ЕТЛП підвищувати щільність клітинних мембран за рахунок поповнення його БАР внутрішнього резерву білка [3] та, як наслідок, збереженням мембранних білків, що перешкоджає порушенню цілісності мембрани клітини.

Висновки.

1. Встановлено, що ЕТЛП в дозі 25 мг/кг на відміну від КО в дозі 180 мг/кг проявляє помірну на рівні 40% протизапальну активність, яка поступається протизапальному ефекту класичного НПЗЗ диклофенаку натрію в дозі 8 мг/кг в 1,5 рази.

2. Механізм протизапальної дії ЕТЛП опосередковується пригніченням таких медіаторів запалення, як серотонін, гістамін та кініни. Зважаючи на те, що серотонін і гістамін ще є медіаторами болю та алергії, а кініни – болю, можна припустити, що ЕТЛП може проявляти знеболювальну та антиалергічну дію.

3. Здатність ЕТЛП пригнічувати вивільнення таких медіаторів запалення, як серотоніну, гістаміну та кінінів, можна пояснити за рахунок спроможності ЕТЛП підвищувати щільність клітинних мембран шляхом поповнення його БАР внутрішнього резерву білка та, як наслідок, збереженням мембранних білків, що перешкоджає порушенню цілісності мембран та розвитку запальної реакції.

Перспективою подальших досліджень є фармакологічне обґрунтування доцільності впровадження у медичну практику нового коректора білкового обміну екстракту з трави люцерни посівної для профілактики та/або лікування захворювань, які супроводжуються порушеннями білкового обміну.

Література

1. Доклінічні дослідження лікарських засобів : метод. рек. / за ред. чл. -кор. АМН України О. В. Стефанова. – К. : Авіцена, 2001. – 528 с.
2. Єрьоменко Р. Ф. Дослідження впливу екстракту з трави люцерни посівної на стан мембранних білків та мембран в умовах гемолізу еритроцитів / Р. Ф. Єрьоменко // Український біофармацевтичний журнал. – 2011. – №6(17). – С. 22-26.
3. Єрьоменко Р. Ф. Визначення впливу екстракту з трави люцерни посівної на білковий обмін у системі крові за умов доксорубіцинової гіпопротеїнемії / Р. Ф. Єрьоменко // Медична хімія. – 2012. – Т. 14, №1 (50). – С. 100-103.
4. Єрьоменко Р. Ф. Вплив коректора білкового обміну екстракту з трави люцерни посівної на гістоструктуру та функції імунної системи щурів в умовах експериментального імунодефіциту / Р. Ф. Єрьоменко // Проблеми екологічної та медичної генетики і клінічної імунології. Збірник наукових праць. – 2012. – №4 (112). – С. 24-36.
5. Ковальов С. В. Дослідження фенольного комплексу із трави люцерни посівної / С. В. Ковальов, А. М. Ковальова, Р. Ф. Єрьоменко [та ін] // Фармацевтичний часопис. – 2008. – №2 (6). – С. 27-30.
6. Серова В. В. Воспаление: руководство для врачей / под ред. В. В. Серова, В. С. Паукова. – М. : Медицина, 1995. – 640 с.
7. Шаповал О. Н. Нестероидные противовоспалительные средства: проблемы и перспективы применения в медицинской практике / О. Н. Шаповал // Провизор. – 2004. – №12. – С. 6-10.
8. Яковлева Л. В. Механизмы фармакологического действия ненаркотических анальгетиков и нестероидных противовоспалительных препаратов. В кн. : Современные аспекты рационального обезболивания в медицинской практике: [практическое руководство] / Л. В. Яковлева, О. Н. Шаповал, И. А. Зупанец [Под ред. А. И. Трещинского, Л. В. Усенко, И. А. Зупанца]. – К. : МОРИОН, 2000. – С. 6-12.

УДК 615. 32:577. 122:615. 262. 1:582. 736. 3

ОСОБЛИВОСТІ ФАРМАКОДИНАМІКИ КОРЕКТОРУ БІЛКОВОГО ОБМІНУ З АНАБОЛІЧНОЮ ДІЄЮ

Єрьоменко Р. Ф., Малоштан Л. М., Шаталова О. М.

Резюме. За результатами досліджень, наданих в даній роботі, встановлено, що ЕТЛП в дозі 25 мг/кг на відміну від КО в дозі 180 мг/кг проявляє помірну на рівні 40% протизапальну активність, яка поступається протизапальному ефекту класичного НПЗЗ диклофенака натрію в дозі 8 мг/кг в 1,5 разу. Механізм протизапальної дії ЕТЛП опосередковується пригніченням таких медіаторів запалення, як серотонін, гістамін та кініні. Зважаючи на те, що серотонін і гістамін ще є медіаторами болю та алергії, а кініні – болю, можна припустити, що ЕТЛП може проявляти знеболювальну та антиалергічну дію. Здатність ЕТЛП пригнічувати вивільнення медіаторів запалення серотоніну, гістаміну та кінінів можна пояснити спроможністю ЕТЛП підвищувати щільність клітинних мембран шляхом поповнення внутрішнього резерву білка біологічно активними речовинами, що містяться в ньому, та таким чином збереження мембранних білків, що перешкоджає порушенню цілісності мембран та розвитку запальної реакції.

Ключові слова: екстракт люцерни, білковий обмін, протизапальна активність, анаболічна дія.

УДК 615. 32:577. 122:615. 262. 1:582. 736. 3

ОСОБЕННОСТИ ФАРМАКОДИНАМИКИ КОРРЕКТОРА БЕЛКОВОГО ОБМЕНА С АНАБОЛИЧЕСКИМ ДЕЙСТВИЕМ

Єрьоменко Р. Ф., Малоштан Л. М., Шаталова О. М.

Резюме. По результатам исследований, предоставленных в данной работе, установлено, что ЭТЛП в дозе 25 мг/кг в отличие от КО в дозе 180 мг/кг проявляет умеренную на уровне 40% противовоспалительную активность, которая уступает противовоспалительному эффекту классического НПВС диклофенака натрия в дозе 8 мг/кг в 1,5 раза. Механизм противовоспалительного действия ЭТЛП опосредуется угнетением таких медиаторов воспаления, как серотонин, гистамин и кинины. Несмотря на то, что серотонин и гистамин являются так же медиаторами боли и аллергии, а кинины – боли, можно предположить, что ЭТЛП может проявлять обезболивающее и противоаллергическое действие. Способность ЭТЛП подавлять высвобождение медиаторов воспаления серотонина, гистамина и кининов можно объяснить тем фактом, что ЭТЛП повышает плотность клеточных мембран путем пополнения содержащимися в нем БАВ внутреннего резерва белка и, таким образом, сохраняет структуру мембранных белков, препятствуя нарушению целостности мембран и развитию воспалительной реакции.

Ключевые слова: экстракт люцерны, белковый обмен, противовоспалительная активность, анаболическое действие.

UDC 615. 32:577. 122:615. 262. 1:582. 736. 3

Peculiarities of Pharmacodynamics of Protein Metabolism Corrector with Anabolic Effect

Yeriomenko R. F., Maloshtan L. M., Shatalova O. M.

Abstract. It has been proved that the inflammation is a complex integrated reaction of living tissues to a local injury, which consists of phased changes in microcirculation, blood system and connective tissue, which are aimed at the isolation and the elimination of the damaging agent and the renovation of damaged tissues. It is known that the inflammation always begins with the increase of metabolism. It largely explains one of the fundamental features of the process – fever. Further the metabolism intensity decreases, and with this its direction changes. If at first,

that is in the acute phase of the inflammation, the decay processes dominate, then later these are the synthesis processes.

The object of our research is the extract of medicago sativa sowing grass (EGMS) with the properties of the protein metabolism corrector with anabolic features, which have been proved by us. The mechanism of a specific pharmacological action of EGMS is conditioned by the composition of biologically active substances (BAS), which is represented by a large number of proteins, amino acids, flavonoids, tannins, hydroxycinnamic acids etc. The diversity of BAS grounds a wide pharmacodynamics of EGMS: the anabolic effect and the ability to adjust the protein metabolism, membrane stabilizing, cytoprotective and immunotropic properties. In view of the above, we can assume the ability of EGMS to influence the course of the inflammatory process.

Thus, the aim of this work is to trace the impact of EGMS and the comparator drug potassium orotate (PO), compared with a classical anti-inflammatory agent diclofenac sodium, on the course of the inflammatory reaction caused by carrageenan.

The influence of the studied objects, which were administered in preventive mode for 7 days, on the course of the inflammatory reaction was studied in models of acute carrageenan edema of foot in white rats weighing 180-200 g by the conventional method. The antiexudative anti-inflammatory activity of drugs was expressed in % and was determined by the ability to reduce edema in experimental animals compared with controls.

It has been determined that EGMS at a dose of 25 mg / kg as opposed to PO at a dose of 180 mg / kg shows a moderate anti-inflammatory activity at the 40 % level, which is inferior to the anti-inflammatory effect of diclofenac sodium at a dose of 8 mg / kg in 1.5 times. The mechanism of the anti-inflammatory action of EGMS is mediated by the inhibition of such inflammatory mediators as serotonin, histamine and kinins. Considering the fact that serotonin and histamine are still mediators of pain and allergies, and kinins – of pain, we can assume that EGMS may exhibit the analgesic and anti-allergic effect. The ability of EGMS to inhibit the release of such inflammatory mediators as serotonin, histamine and kinins can be explained by the capacity of EGMS to increase the density of cell membranes by replenishing its BAS of the internal protein reserve and thus by preserving membrane proteins, which prevents the violation of the membrane integrity and the development of the inflammatory reaction.

Keywords: medicago sativa, protein metabolism, anti-inflammatory activity, anabolic effect.

Рецензент – проф. Костенко В. О.

Стаття надійшла 08. 02. 2015 р.