ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА ТА КЛІНІЧНА ФАРМАКОЛОГІЯ

Рекомендована д.б.н., професором Л.М.Малоштан

УДК 615.24.244:615.355

ОБГРУНТУВАННЯ ДОЦІЛЬНОСТІ КОМБІНУВАННЯ АНТИОКСИДАНТА — СУПЕРОКСИДДИСМУТАЗИ І МЕМБРАНОПРОТЕКТОРА — ГЛЮКОЗАМІНУ В ТЕРАПІЇ ЗАПАЛЬНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ

Т.О.Куценко, С.М.Дроговоз, Л.В.Деримедвідь, Р.А.Карташевська

Національна фармацевтична академія України

Протягом останніх років з'явилися нові уявлення про патогенез запалення та нові напрямки в лікуванні запальних хвороб. За сучасними даними одними з головних ланок у патогенезі запалення є активація процесів вільнорадикального окислення та деструкції мембран. Тому застосування антиоксидантної та мембранопротекторної терапії запальних захворювань є патогенетично виправданим. На сьогодні як НПЗЗ використовуються препарати, створені на основі ферменту-антиоксиданта супероксиддисмутази та мембранопротектора — глюкозаміну. Оскільки ці препарати діють на різні ланки патогенезу запалення і при цьому реалізують свою дію через нетрадиційний механізм, їх комбінування з метою фармакологічної корекції запальних станів є обгрунтованим.

Запалення є складною реакцією організму на ушкодження і невід'ємним процесом формування багатьох захворювань. За даними ВООЗ, препарати для лікування запальних захворювань займають 2 місце після антибіотиків за масовістю їхнього застосування [5, 10, 12]. За останні роки з'явилися нові напрямки у вивченні механізму дії препаратів даної групи [8].

За сучасними уявленнями одними із головних ланок у патогенезі запалення є активація процесів вільнорадикального окислення (ВРО) і деструкції мембран [5, 8, 16]. Вільні радикали є активними учасниками великої кількості реакцій, що протікають у клітинах при запаленні. Центральною ланкою реакцій ВРО є утворення вільних радикалів у вигляді активних форм кисню (АФК) [4, 6].

Вивчено деструктивну роль АФК у патогенезі запальних захворювань, де, як правило, спостерігається виснаження ендогенних антиоксидантних систем, що сприяє хронізації процесу і погіршенню перебігу саногенетичних реакцій. АФК, пік утворення яких спостерігається переважно в альтеративній та ексудативній стадії запалення за рахунок опосередкованої зміни синтезу простагландинів, можуть викликати і підтримувати запальні і дегенеративні зміни в тканинах, брати участь у деградації гіалуронової кислоти, сприяти субхондральній ерозії суглобових хрящів, змінювати метаболізм колагена, порушувати рівновагу внутрішньоклітинного кальцію і т.ін. Зазначені зміни призводять до роз'єднання процесів тканинного подиху і фосфорилювання, до пошкодження клітинних мембран і подальшого збільшення патологічного процесу [3, 4, 6, 22].

Принципово важливим для розуміння патогенезу запалення також є здатність вільних радикалів ініціювати ланцюгові реакції окислювання субстратів [5, 22]. Серед них найбільш відомі реакції перекисного окислення ліпідів (ПОЛ), які можна розглядати як окремий випадок ВРО [6, 11].

Для перебігу цих процесів в організмі при запаленні необхідна наявність субстратів окислювання (котрими і стають, у даному випадку, клітинні і субклітинні структури, наприклад, мембрани), молекулярного кисню та АФК, а також металів перемінної валентності, що каталізують реакції перетворення кисню в АФК.

Одним з найважливіших шляхів ушкодження ліпідних компонентів клітинних і субклітинних мембран є перекисне окислювання ненасичених жирних кислот і фосфоліпідів, яке активізує фосфоліпази A_2 і С, що призводить до посилення гідролізу мембранних фосфоліпідів зі зміною фізико-хімічних властивостей мембран [3, 5] і сприяє накопиченню дериватів арахідонової кислоти. Серед останніх — простагландини, простацикліни, тромбоксани, гідроперекиси, лейкотрієни, ейкозаноїди та інші агенти, які

є модуляторами запалення. Відомо, що простагландини, а також їхні попередники — циклічні ендоперекиси PgG2 і PgH2 відіграють ключову роль у розвитку запалення. Інтермедіанти метаболізму арахідонової кислоти пролонгують і підвищують флогогенну дію інших медіаторів запалення: гістаміну, серотоніну, кінінів [5, 11, 12].

АФК і продукти ліпопероксидації при запаленні призводять до якісних і кількісних змін у фосфоліпідному шарі біомембран. Продукти ВРО, викликаючи солюбілізацію ліпідів і білків, приводять до утворення перекисних кластерів (полярних іонних каналів), чинять поперечно-зшиваючу дію на білки, окислюють сульфгідрильні групи останніх, що приводить до електричного пробою мембран і збільшує деструкцію. При ушкодженні клітинних мембран у результаті ПОЛ нерідко спостерігається вихід різних ферментів із клітин у навколишнє середовище (кров). Також при ушкодженні збільшується і проникність мембран клітинних органоїдів. Збільшення проникності клітини та її органоїдів для іонів пов'язане з порушенням діяльності клітинних насосів. З клітинних і субклітинних структур звільняються вільні амінокислоти, ферменти лізосом, мітохондрій, що сприяє лізису структурних елементів клітини, забезпечує новий субстрат для ВРО і замикає "порочне коло" запалення [5, 8]. Встановлено, що накопичення продуктів ПОЛ відіграє важливу роль у розвитку ендогенної інтоксикації при запаленні [5].

Таким чином, численні прозапальні агенти, що викликають активацію ВРО (з широким спектром ушкоджуючої дії його продуктів), визначають місце і значення цього процесу в механізмі розвитку запалення.

Для запобігання ушкоджуючого впливу ВРО, що інтенсифікується при багатьох патологічних станах, у тому числі і при запаленні, клітина в процесі еволюції виробила в якості захисного механізму антиоксидантну систему, за допомогою якої забезпечується механізм підтримки СРО на рівні, необхідному для нормального перебігу фізіологічних процесів [3, 6]. Однак не завжди при надмірному ініціюванні ВРО організм може справитися самостійно, тоді й потрібна лікарська терапія.

Для фармакологічної корекції запальних станів традиційно застосовуються стероїдні і нестероїдні протизапальні засоби (НПЗЗ) [10, 13, 14]. Механізм дії НПЗЗ пов'язаний із блокуванням циклооксигеназного шляху метаболізму арахідонової кислоти, що приводить до утворення простагландинів [5, 10, 13, 14]. Передбачається також, що механізм дії багатьох протизапальних засобів включає їх здатність уловлювати вільні радикали і знижувати синтез АФК активованими фагоцитами. Крім того, деякі НПЗЗ здатні знижувати утворення вільних радикалів, результатом чого є їхня мембраностабілізуюча дія [8].

Усім НПЗЗ поряд із лікувальними властивостями притаманні і побічні ефекти, найбільш характерними з яких є ульцерогенна, гепато-, нефро-, кардіотоксична дія, алергійні реакції [12, 13]. Дані ефекти обумовлені їх специфічним механізмом дії — спроможністю інгібувати біосинтез простагландинів, що обмежує їхнє застосування в клініці.

У силу вищевикладеного зберігається підвищений інтерес до пошуку нових НПЗЗ із нетрадиційним механізмом дії і мінімальними побічними ефектами.

Оскільки в умовах запального процесу, особливо хронічного, спостерігається інактивація ферментів-антиоксидантів, виснаження ендогенних антиоксидантних систем поряд із гіперпродукцією АФК, виникає необхідність застосування антиоксидантної терапії. Крім того, якщо врахувати, що ВРО "запускає" і процес деструкції мембран, то сполучне використання антиоксидантів і мембраностабілізаторів є патогенетично обгрунтованим при запаленні.

Як препарат-антиоксидант викликає інтерес антиокислювальний фермент супероксиддисмутази (СОД) [12, 16, 21, 23].

Фізіологічна роль СОД полягає в захисті клітини від токсичного впливу АФК шляхом перетворення їх у пероксид водню, токсичність якого в 10 разів менше [7]. Також необхідно відзначити, що реакції, які каталізує СОД, є частиною механізму регуляції в клітині стаціонарної концентрації ліпо- і водорозчинних антиоксидантів [1, 7].

Функціонування СОД є першим бар'єром, що захищає організм від токсичної дії АФК. Цей фермент діє на I фазу ПОЛ, тобто є антирадикальним засобом (на II фазі ПОЛ діють інші захисні механізми), що й обумовлює доцільність застосування в медичній практиці [2, 7].

Встановлено, що СОД виявляє виражений протизапальний ефект: знижує ступінь ексудативної реакції, затримує міграцію нейтрофілів до ділянок запалення, усуває хемотоксичний чинник, який генерується ксантиноксидазою, що значно зменшує макромолекулярну трансудацію. Ці протизапальні ефекти СОД були описані ще до того, як була встановлена її білкова природа [2, 7]. У більш пізніх дослідженнях була доведена наявність у СОД, поряд з антиексудативною дією, також антипроліферативної і помірної антиальтеративної дії [2, 6, 7].

Зараз є відомості про застосування цього ферменту в терапії багатьох запальних захворювань [2, 7, 18, 19]. Так, позитивні результати при застосуванні препаратів СОД відзначаються при лікуванні артритів, остеоартритів, тендовагінітів, бурситів, артрозів, спондилоартритів [2]. Виражений протизапальний ефект СОД був встановлений як при артрозах стегнового і колінного суглобів, так і при синовіїтах інших суглобів. Крім того, була

встановлена порівняна з глюкокортикоїдами терапевтична дія СОД при спондилоартритах [2]. Встановлений досить високий антиексудативний ефект СОД при тяжких спортивних травмах, таких як розтяг м'язів і сухожиль, забиті ділянки м'язів і сухожиль, вивихи та ін. [2]. Ефективно використовують препарати СОД також при подагрі, хондрокальцинозі, а також для профілактики післяопераційних крововиливів у колінному суглобі [2].

Необхідно відзначити, що практично всі автори у своїх роботах вказують на добру переносимість препаратів СОД при їхньому тривалому застосуванні, а також тривалість дії [2, 7].

У зв'язку з вищевикладеним було доцільним створення препаратів, що містять СОД. На основі Cu-Zn-СОД з еритроцитів і Мп-СОД із печінки волів були отримані препарати "Пероксинорм" виробництва фірми "Gruenenthal Gmbh" (Німеччина) і "Орготин" (Швеція) для лікування запальних захворювань, зокрема, артрозів, ревматоїдних артритів тощо. Однак оскільки гомологічність СОД волів складає 82%, при застосуванні даних препаратів спостерігалася велика кількість побічних ефектів, що обмежило їх застосування в клініці. В теперішній час у Санкт-Петербурзькому ДержНДІ ОЧБП отримана рекомбінантна СОД (ступінь гомологічності — 100%), на основі якої створені препарати "ЭриСОД" (очні краплі) і "Флер-энзим" (крем) [7].

Щодо мембранопротекторів, то на увагу заслуговує глюкозамін (ГА), незважаючи на численність фізіологічних функцій якого, основною все ж таки залишається пластична функція в складі протеогліканів сполучної тканини [9, 18].

У раніше проведених дослідженнях було доведено, що найбільший вплив ГА чинить на елементи сполучної тканини, що пояснюється його структурною роллю в складі глюкозаміногліканів та метаболічною активністю. Зокрема, велике значення для зберігання нормальної будови сполучної тканини має антиферментна активність ГА і його похідних (антитрипсинова дія, можливо, є однією із ланок у механізмі його протизапального ефекту). Це набуває особливого значення у відношенні лізосомальних ферментів, що роблять вираженою деструктивну дію [9].

І.А.Зупанець і співавт. [9] у своїх дослідженнях на різних моделях запалення продемонстрували протизапальну активність ГА. Встановлено також, що, незважаючи на те, що активність глюкозаміну сульфату була дещо нижчою ніж у індометацину, автори вважають ГА препаратом вибору при тривалому лікуванні, оскільки його токсичність у багато разів менша за токсичність індометацину [9, 13].

Проходять клінічні випробування оригінальні препарати глюкозаміну: глюкамін (глюкозаміну гідрохлорид) і оксаглюкамін у якості протизапальних, аналгізуючих, протиартрозних засобів [9, 20, 24]. За кордоном застосовується також препарат "Дона", діючою речовиною якого є глюкозаміну сульфат [13].

Препарати глюкозаміну беруть участь у біосинтезі протеогліканів і гіалуронової кислоти, сприяють нормальному відкладенню кальцію в кістковій тканині, знижують прогресування або зупиняють перебіг дегенеративних процесів у суглобах, не чинячи при цьому серйозних побічних ефектів на ШКТ.

Не можна не відзначити принципові відмінності глюкаміну та оксаглюкаміну від існуючих НПЗЗ. Дані препарати вибірково впливають на синтез і обмін ейкозаноїдів, стимулюють функцію кори наднирників, стабілізують мембрани, що приводить до зниження виходу кислих гідролаз і припинення ланцюгового гідролітичного процесу. Вони також мають антиокислювальну дію, сприяють синтезу ендогенного N-ацетилглюкозаміну і включенню його в мембрани клітин. Препарати виявляють виражену активність при остеоартрозах, ад'ювантному артриті, травматичних кератитах. На відміну від інших НПЗЗ, препарати глюкозаміну ефективні також при міокардиті, виразковій хворобі шлунка, токсичному набряку легенів, мають антигіпоксичні властивості [9].

Таким чином, можливість комбінування СОД і ГА з метою корекції запалення є перспективною, тому що СОД є одним із ключових ферментів ендогенної антиоксидантної системи, а ГА — природний компонент клітин живих організмів, який має мембранотропні властивості і здатний відновлювати архітектоніку сполучної тканини. На користь цього свідчить ще й той факт, що вказані речовини вже знайшли застосування в якості самостійних препаратів, у яких доведена наявність протизапальної дії, яку вони реалізують за допомогою нетрадиційних механізмів. Резюмуючи вищевикладене, можна сказати, що поєднане застосування СОД і ГА з метою фармакологічної корекції запалення є доцільним і становить інтерес для подальшого вивчення з метою встановлення умов їхнього раціонального комбінування.

ВИСНОВКИ

1. На теперішній час доведено, що одними з основних ланок у патогенезі запалення є активація процесів ВРО і мембранодеструкції.

2. У світлі сучасних уявлень про патогенез запальних захворювань застосування антиоксидантної і мембранопротекторної терапії є патогенетично обгрунтованим.

3. Застосування супероксиддисмутази (ферменту-антиоксиданта) і глюкозаміну (мембранопротектора) як протизапальних засобів є виправданим, оскільки ці препарати реалізують механізм своєї дії шляхом впливу на різні ланки патогенезу запальних захворювань, то перспектива їх комбінування є доцільною.

ЛІТЕРАТУРА

1. *Бауер В. // Словакофарма ревю VII. — 1997. — №2. — С. 388-44.*
2. *Бекманн Р., Флое Л., Вильсман К. 10 лет терапевтического применения супероксиддисмутазы. Фирма "Грюненталь", Исследовательский центр. — Аахен, 1995. — 148 с.*
3. *Болдырев А.А., Котелевцев С.В., Ланио М. и др. Введение в биомембранологию. — М.: Изд-во МГУ, 1990. — 208 с.*
4. *Брейдо В., Карминский В., Брейдо Е., Фаликович М. // Вопр. наркологии. — 1991. — №2. — С. 2-4.*
5. *Воспаление: Руководство для врачей / Под ред. В.В. Серова, В.С. Паукова. — М.: Медицина, 1995. — 640 с.*
6. *Голотин В.Г., Гоненко В.А. // Валеология. — 1995. — №2. — С. 49-63.*
7. *Деримедведь Л.В. Фармакологическое изучение гепатозащитных свойств супероксиддисмутазы: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. — Х., 1996. — 30 с.*
8. *Дзяк Г.В. // Лікування та діагностика. — 1997. — №3. — С. 1-4.*
9. *Зупанец И.А. Экспериментальное обоснование использования глюкозамина и его производных в медицине: Автореф. дисс. ... докт. мед. наук. — Купавна, 1993. — 90 с.*
10. *Клебанов Б.М. // Экспер. и клин. фармакол. — 1992. — Т. 55, №4. — С. 4-8.*
11. *Магинский Д.Н. Хроническое воспаление. АМН СССР. — М.: Медицина, 1991. — 272 с.*
12. *Сигидин Я.А., Шварц Г.Я., Арзамасцев А.П., Либерман С.С. Лекарственная терапия воспалительного процесса. — М.: Медицина, 1988. — 240 с.*
13. *Справочник ВИДАЛ. Лекарственные препараты в России. — М.: "Астрафармсервис", 1997. — 343 с.*
14. *Тринус Ф.П. Бухтиарова Т.А. // Фармакол. и токсикол. — 1991. — №6. — С. 57-60.*
15. *Ali B.N., Basher A.K. // Gen. Pharmacol. — 1996. — Vol. 27, № 2. — P. 349-353 ang.*
16. *Fantone J.C., Ward P.A. // Amer. J. Pathol. — 1992. — Vol. 107. — P. 397-418.*
17. *Finkbeiner G.F. Peroxynorm bei der koservativen Therapie der Arthrose und anderer synovialer Reizzustande // In: Abakterielle articulare und periarticulare Entzunduengen — Superoxyde Dismutase — Biochemie und therapeutisher Einsatz (Puhl W., Sies H.-Hrsg.). — Perimed Fachbuch-Verlagsgesellschaft, Erlangen. — 1992. — S. 69-76.*
18. *Grandmaison J., Benhanson N., Furlan V., Visser S. // Biol. Cell. — 1988. — Vol. 63, № 1. — P. 89-100.*
19. *Huber W. // Eur. J. Reumatol. Inflam. — 1991. — Vol. 4. — P. 173-182.*
20. *Kieval R.J., Young C.T., Prohazka D. // J. Reumatol. — 1989. — Vol. 16, № 1. — P. 67-74.*
21. *Klein H., Cremer G. // Rheumamediz. — 1991. — Vol. 4. — S. 136-141.*
22. *Perez H.D., Weksler B.B., Goldstein I.M. // Inflammation. — 1990. — Vol. 4, №3. — P. 313-328.*
23. *Rump A.E., Klaus W. // Arzneim.-Forsch. — 1995. — Vol. 45, № 100. — P. 1063-1065.*
24. *Setnikar I., Pacini M.A., Revel M. // Arzneim. — 1991. — Vol. 41, № 5. — P. 542-545.*

УДК 615.24.244:615.355

ОБОСНОВАНИЕ ЦЕЛЕСООБРАЗНОСТИ КОМБИНИРОВАНИЯ АНТИОКСИДАНТА — СУПЕРОКСИДДИСМУТАЗЫ И МЕМБРАНОПРОТЕКТОРА — ГЛЮКОЗАМИНА В ТЕРАПИИ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Т.А.Куценко, С.М.Дроговоз, Л.В.Деримедведь, Р.А.Карташевская

За последние годы появились новые представления о патогенезе воспаления и новые подходы к лечению воспалительных заболеваний. По современным данным одними из главных звеньев в патогенезе воспаления является активация процессов свободнорадикального окисления и деструкции мембран. Исходя из этого, применение антиоксидантной и мембранопротекторной терапии воспалительных заболеваний является патогенетически обоснованным. В настоящее время уже нашли свое применение в качестве НПВС препараты, созданные на основе фермента-антиоксиданта супероксиддисмутазы и мембранопротектора — глюкозамина. Поскольку данные препараты действуют на разные звенья патогенеза воспаления и реализуют свое действие посредством нетрадиционного механизма, то их комбинирование для фармакологической коррекции воспалительных заболеваний является целесообразным.

UDC 615.24.244:615.355

SUBSTANTIATION OF EXPEDIENCY OF A COMBINATION OF ANTI-OXYDANT — SUPEROXYDE DISMUTASE AND MEMBRANOPROTECTOR — GLUCOSAMINE IN THE THERAPY OF INFLAMMATORY DISEASES

T.A.Kutsenko, S.M.Drogovoz, L.V.Derimedved, R.A.Kartashevskaya

New representations about pathogenesis of an inflammatory and the new approaches to the treatment of the inflammatory diseases recently have been appeared. On the contemporary data one of the main links in pathogenesis of an inflammation are the processes' activation of free radical oxydation and damage of membranes. Therefore application of anti-oxydant and membraneprotective therapy of the inflammatory diseases is pathogeneticaly proved. Now as anti-inflammatory remedies the preparations, which are created on the basis of enzyme-anti-oxydant and namely superoxyde dismutase and membraneprotector — glucosamine, are applied. Since the preparations given effect on the different links of pathogenesis of an inflammation and have the nonconventional mechanism of the action, their combination aimed the correction of the inflammatory diseases is expedient.