

ВИВЧЕННЯ МЕХАНІЗМУ ПРОТИЗАПАЛЬНОЇ ДІЇ БУТАКСАНУ

O.O.Дроздова, O.A.Гісцева

Інститут підвищення кваліфікації спеціалістів фармації Національного фармацевтичного університету

Ключові слова: бутаксан; протизапальна дія; простагландини; кініни; перекисне окиснення ліпідів

Проведено досліди з вивчення механізму протизапальної дії бутаксану за трьома напрямками: впливом на рівень простагландинів у плазмі крові в умовах експериментального запалення у щурів, впливом на вміст калікреїну і калікрейногену у плазмі крові у нормі та в умовах запалення у щурів, впливом на накопичення малонового діальдегіду (МДА) при НАДФН⁺- і Fe²⁺-аскорбатзалежному перекисному окисненню ліпідів (ПОЛ) мікросом печінки щурів. У якості препарату порівняння використовували диклофенак. Аналіз представлених даних показує, що на фоні дії бутаксану спостерігали виражений пригнічуєчий ефект на рівень ПГ Е1: зниження вмісту в плазмі на 37,9% у порівнянні з ін tactними тваринами. В експерименті з карагеніновим набряком у щурів (дослідна група) рівень калікреїногену і калікрейну підвищувався на 21,3% і 24,2% відповідно в порівнянні з ін tactною групою тварин. Під дією бутаксану вміст калікреїногену збільшився на 9,3%, а калікреїну було на 53,1% менше, ніж у нелікованих щурів. У щурів з карагеніновим набряком, які отримували бутаксан, рівень калікреїногену підвищувався на 15,5%, а вміст калікрейну зменшувався на 46,3% у порівнянні з групою нелікованих тварин. У концентрації 25 мкМ (7,0 мг/л) бутаксан знижував накопичення МДА при всіх способах інкубації ПОЛ на 79-84% у порівнянні з контролем. Бутаксан у концентрації 50 мкМ і 75 мкМ викликав інгібування Fe²⁺-аскорбатзалежного ПОЛ на 59,1% і 24,8% відповідно.

Нестероїдні протизапальні засоби (НПЗЗ) є однією з найчастіше застосовуваних груп лікарських препаратів [1, 11, 13]. Розвиток запального процесу в організмі перебігає за специфічними механізмами, зокрема при наявності певних біологічно активних речовин (простагландинів, кінінів та ін.) [3, 5].

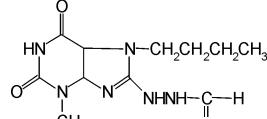
Відомо, що біогенними попередниками простагландинів (ПГ) в організмі є арахідонова і деякі інші ненасичені жирні кислоти (дигомоліноленова), що містяться у фосфоліпідних клітинних мембрanaх. Простагландини мають багатогранну фармакологічну активність. Одним з найбільш активних ПГ є ПГ Е1, що є одним з провідних медіаторів запалення [2, 7, 8, 9].

У процесах регуляції судинного тонусу, мікроциркуляції, запальних і алергійних реакцій беруть участь кініни (брадикинін і

калідин), що являють собою низькомолекулярні поліпептиди. Активування калікреїн-кінінової системи має важливе значення в розвитку запалення [6, 10].

Утворення вільних радикалів в організмі провокує виникнення процесу перекисного окиснення ліпідів (ПОЛ), тому сьогодні приділяється велика увага антирадикальним засобам як одній з важливих ланок терапії процесу запалення [12].

Раніше нами було встановлено протизапальний ефект нового ксантинового похідного бутаксану [4]. Метою даної роботи є вивчення механізму протизапальної дії бутаксану.



Бутаксан

Матеріали та методи

З огляду на патогенетичну роль ПГ Е1 у розвитку реакцій запального процесу у дослідах на безпороdnих білих щурах обох статей було вивчено вплив бутаксану на рівень ПГ Е1 за допомогою радіоімунологічного методу, що проводився на реагентах та за методикою фірми "Clinical Assay" (США). Бутаксан вводили тваринам внутрішньошлунково одноразово в дозі ОД50 (24 мг/кг). Забір зразків крові в білих щурах робили із сонної артерії через 4 години після субплантарного введення карагеніну.

Вплив бутаксану на активність калікреїн-кінінової системи визначали за реакцією утворення бензоїларгініну в результаті гідролізу етилового ефіру N-бензоїларгініну. Визначення вмісту калікреїногену проводили в сироватці крові білих щура, що отримували бутаксан (24 мг/кг) і диклофенак (8 мг/кг), а також у щура з карагеніновим набряком, які отримували ті ж препарати.

О.О.Дроздова — канд. фарм. наук, доцент кафедри якості, стандартизації та сертифікації ліків Інституту підвищення кваліфікації спеціалістів фармації Національного фармацевтичного університету (м. Харків)

Таблиця 1

**Вплив бутаксану і диклофенаку на вміст ПГ Е₁
у плазмі крові білих щурів з експериментальним
карагеніновим набряком**

Умови досліду	Доза, мг/кг	Вміст ПГ Е ₁ у плазмі крові, нмоль/л	
		(M±m)	У % до контролю
Контроль (інтактні)	-	8,38±0,18	100
Карагеніновий набряк	-	12,34±0,27*	147,3
Бутаксан	24,0	5,20±0,22**/**	62,1
Диклофенак	8,0	4,92±0,17**/**	58,7

Примітки:

1) * — p<0,05 стосовно контролю;

2) ** — p<0,01 стосовно досліду;

3) n=10 — кількість тварин у кожній групі.

Контролем служили інтактні тварини.

Вивчення антиоксидантних властивостей бутаксану проведено на моделі індукованого ПОЛ мембрани мітохондрій печінки щурів. Як індуктори (прооксиданти) використовували НАДФН⁺, аскорбат, а також іони Fe²⁺ і АДФ. Дію бутаксану порівнювали з дією диклофенаку. Про антиоксидантні властивості бутаксану робили висновки по накопиченню малонового діальдегіду (МДА) в інкубаційному середовищі протягом 5 хв після внесення в ньї випробуваного об'єкта.

Результати та їх обговорення

Вплив бутаксану на рівень простагландинів у плазмі крові білих

щурів з експериментальним карагеніновим набряком представлено у табл. 1.

Аналіз представлених даних показує, що вміст простагландину Е₁ у контрольній групі склав 8,38 нмоль/л, а рівень простагландину Е₁ у плазмі крові щурів з карагеніновим набряком вірогідно підвищувався на 47,3%. На фоні дії бутаксану спостерігали виражений пригнічуючий ефект на рівень ПГ Е₁: зниження вмісту у плазмі на 37,9% (p<0,05) у порівнянні з інтактними тваринами. Диклофенак також виявляв інгібуючу дію, зменшуючи кількість ПГ Е₁ у плазмі на 41,3% (p<0,05).

Вплив бутаксану і диклофенаку на вміст калікреїну і калікреї-

ногену у плазмі крові білих щурів представлено в табл. 2.

Аналіз отриманих результатів показав, що в щурів з карагеніновим набряком (дослідна група) рівень калікреїногену і калікреїну підвищувався на 21,3% (p<0,05) і 24,2% (p<0,05) відповідно в порівнянні з інтактною групою тварин. Під дією бутаксану вміст калікреїногену збільшився на 9,3%, а калікреїну було на 53,1% (p<0,01) менше, ніж у нелікованих щурів.

У щурів з карагеніновим набряком, які отримували бутаксан, рівень калікреїногену підвищувався на 15,5% (p<0,05), а вміст калікреїну зменшувався на 46,3% (p<0,01) у порівнянні з групою нелікованих тварин.

Аналогічна залежність виявлена в дослідах на щурах з карагеніновим набряком, що отримували диклофенак. Так, під дією диклофенаку вміст калікреїногену збільшився на 10,5%, а калікреїну зменшився на 51,5% (p<0,01) у порівнянні з інтактною групою тварин. У щурів з карагеніновим набряком, які отримували диклофенак, вміст калікреїногену збільшився на 16,8%, а калікреїну зменшився на 41,7% у порівнянні з інтактною групою тварин.

Накопичення МДА при НАДФН⁺ і Fe²⁺-аскорбатзалежному ПОЛ мікросом печінки щурів представлено у табл. 3.

Таблиця 2

Вплив бутаксану і диклофенаку на вміст калікреїну і калікреїногену у плазмі крові білих щурів у нормі та в умовах запалення

Умови досліду	Доза, мг/кг	Вміст			
		калікреїногену		калікреїну	
		мОД/мол	% до контролю	мОД/мол	% до контролю
Контроль (інтактні)	-	252,4±7,3	100	88,4±3,2	100
Карагеніновий набряк	-	306,2±9,3*	121,3	109,8±5,1*	124,2
Бутаксан	24,0	329,8±9,7*	130,6	62,9±5,2*	71,1
Карагеніновий набряк + бутаксан	24,0	345,3±7,9**	136,8	69,8±5,3**	77,9
Диклофенак	100	332,7±8,4*	131,8	64,3±7,3*	72,7
Карагеніновий набряк + диклофенак	100	348,5±10,1**	138,1	72,9±6,6**	82,5

Примітки:

1) * — p<0,05 і ** — p<0,01 відповідно стосовно контролю і досліду;

2) n=10 — кількість тварин у кожній групі.

Таблиця 3

Накопичення малонового діальдегіду при НАДФН⁺- і Fe²⁺-аскорбатзалежному ПОЛ мікросом печінки щурів у контролі і при додаванні бутаксану і диклофенаку

Концентрація речовин, мкМ	НАДФН ⁺ -залежне ПОЛ		Аскорбатзалежне ПОЛ	
	бутаксан	диклофенак	бутаксан	диклофенак
Контроль	3,44±0,11	3,44±0,09	22,51±1,12	22,5±1,1
1	3,56±0,21	-	18,93±0,91	-
5	2,51±0,09*	-	20,51±0,83	-
12,5	2,24±0,07*	-	21,08±0,44	-
25	0,72±0,03**	-	3,52±0,11**	-
50	0,48±0,02**	-	2,16±0,13**	-
80	0,31±0,01**	3,38±0,11	1,27±0,09**	21,4±0,81
500	0,27±0,01**	3,36±0,09	1,06±0,05**	12,4±0,67*
800	0,18±0,02**	3,42±0,08	0,82±0,04**	7,3±0,28**

Примітки:

1) * — p<0,05 і ** — p<0,01 відповідно по відношенню до контролю;

2) n=10 — кількість тварин у кожній групі.

Таблиця 4

Вплив бутаксану і диклофенаку на накопичення малонового діальдегіду при Fe²⁺-аскорбатзалежному перекисному окисненні ліпідів мікросом печінки щурів

Препарати	Концентрація речовин, мкМ	Накопичення МДА на 1 г білка за 5 хв інкубації, нмоль	У % до контролю
Контроль	-	24,2±0,27	100
Бутаксан	12,5	27,1±0,23*	111,9
	25,0	21,0±0,52*	107,4
	50,0	14,3±0,21**	59,1
	75,0	6,0±0,12**	24,8
Контроль	-	24,9 ±0,32	100
Диклофенак	80	32,1±0,69*	123,9
	500	14,4±0,72**	55,6
	800	10,9±0,36**	42,1

Примітки:

1) * — p<0,05 і ** p<0,01 стосовно контролю відповідно;

2) n=10 — кількість тварин у кожній групі.

Отримані дані показують, що додавання бутаксану приводило до значного інгібування НАДФН⁺- аскорбат- і Fe²⁺-АДФ-аскорбатзалежного ПОЛ. У концентрації 25 мкМ (7,0 мг/л) бутаксан

знижував накопичення МДА при всіх способах інкубації ПОЛ на 79-84% у порівнянні з контролем.

Диклофенак тільки в концентраціях 500 мкМ (159 мг/л) і 800 мкМ (255 мг/л) знижував накопичення МДА при Fe²⁺-аскорбатзалежному ПОЛ на 44,9% (p<0,01) і 65,6% (p<0,001) відповідно. Інгібування на 50% Fe²⁺-аскорбатзалежного ПОЛ диклофенаком спостерігалося при концентрації 578 мкМ (184 мг/л).

Не виявлено інгібуючого впливу диклофенаку при аскорбатзалежному ПОЛ, коли в середовище інкубації, крім Fe²⁺ і аскорбату додавали 4 мМоль АДФ (табл. 4).

Аналіз представлених даних показує, що бутаксан у концентрації 50 мкМ і 75 мкМ викликає інгібування Fe²⁺-аскорбатзалежного ПОЛ на 59,1% (p<0,01) і 24,8% (p<0,05) відповідно. Інгібуюча дія диклофенаку на ПОЛ спостерігалася лише в концентраціях 500 мкМ і 800 мкМ, що склало 55,6% (p<0,05) і 42,1% (p<0,05) відповідно.

ВИСНОВКИ

1. Бутаксан має здатність активно впливати на кількість ПГ Е1 у плазмі крові щурів з експериментальним карагеніновим набряком.

2. Бутаксан інгібує процес калікрейногенезу і запобігає втраті компонентів калікрейн-кінінової системи. Зменшення швидкості реакції перетворення калікрейногенезу на калікрейн є чинником, що сприяє зниженню утворення медіатора запалення брадікініну.

3. Бутаксан має виражені антиоксидантні властивості, оскільки викликає інгібування ПОЛ, що індукує каскадні окисні реакції арахідонової кислоти по циклооксигеназному і ліпооксигеназному шляху.

ЛІТЕРАТУРА

1. Бусурина З.А., Коміссаров И.В., Сорока В.Р. //Фармакол. и токсикол. — 1987. — Т. 50, №5. — С. 64-66.
2. Вихерт А.М., Соколова Р.Н., Волков В.Н. //Бюлл. экспер. біол. — 1986. — №9. — С. 1034-1036.

3. Воспаление: Руководство для врачей / Под ред. В.В.Серова, В.С.Паукова. — М.: Медицина, 1995. — 640 с.
4. Дроздова Е.А., Таран А.В. //Лекарства-человеку. — 2001. — Т. 14, №1. — С. 122-123.
5. Серов В.В. //Арх. патол. — 1993. — Вып. 11. — С. 3-14.
6. Шварц Г.Я., Палкина П.С., Якубовская Р.И. //Фармакол. и токсикол. — 1984. — Т. 37, №4. — С. 74-80.
7. Brune K. //Am. J. Med. — 1983. — Vol. 75, №5A. — P. 19- 23.
8. Garmichael I. //Am. J. Med. — 1985. — Vol. 78, №6. — P. 992-1000.
9. Leine L., Sloane R., Ferretti M. et al. //Gastrointest. Endosc. — 1995. — Vol. 42, №5. — P. 428-433.
10. Penschow J., Coqhlan J. //Experim. Nephrol. — 1995. — Vol. 3, №5. — P. 280-287.
11. Saag K., Rubenstein L., Chrischilles E. et al. //J. Rheumatol. — 1995. — Vol. 22, №11. — P. 2142-2147.
12. Thiel M., Bardenheuer H., Poch G., Model C. //Biochem. Biophys. Rec. Commum. — 1991. — №1. — P. 53-58.
13. Zipser R.D., Henrich W.L. //Amer. J. Med. — 1986. — Vol. 8, №1A. — P. 78-84.

Адреса для листування: 61002, м. Харків,
вул. Пушкінська, 53. Тел. (057) 731-92-76.
Національний фармацевтичний університет

Надійшла до редакції 27.10.2006 р.

Інформаційне повідомлення відділу фармакологічного нагляду Державного фармакологічного центру МОЗ України

Про підозрювану побічну дію препарату “Еспа-ліпон” (р-н д/і по 24 мл (600 мг) в амп.) виробництва “Espharma GmbH”, Німеччина

Хворому А. (64 роки) з діагнозом: цукровий діабет II тип, ст. компенсації, полінейропатія був призначений еспа-ліпон (внутрішньовенно крапельно по 600 мг 1 раз на добу). Під час першого введення у нього виникла різка слабкість, з'явився холодний піт, утруднення дихання, скутість тіла, відчуття страху. Одночасно приймав аспекард, пірацетам, агапурин. Після відміни еспа-ліпуону та призначення дексаметазону, супрастину, фізіологічного розчину, нітрогліцерину зазначені явища зникли без наслідків.

Алергологічний анамнез не обтяжений. Будь-які незвичайні реакції на ліки або хімічні речовини в минулому невідомі.

Інформація надійшла від Запорізького регіонального відділення ДФЦ МОЗ України.