

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
СИБИРСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

МОТОВ

Валерий Сергеевич

ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНОЕ ДЕЙСТВИЕ И ФАРМАКОКИНЕТИКА ИНГИБИТОРА
ИНДУЦИРУЕМОЙ СИНТАЗЫ ОКСИДА АЗОТА ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ ВОСПАЛЕНИИ

Направление подготовки: 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология

Специальность: 14.03.06 — фармакология, клиническая фармакология

Доклад к научно-квалификационной работе

Научный руководитель:
доктор медицинских наук, профессор,
заслуженный работник высшей школы РФ
Венгеровский Александр Исаакович

Томск — 2022

Актуальность. Оксид азота (NO) участвует во многих физиологических и патологических процессах. Он образуется в эндотелии сосудов в реакциях, катализируемых конституциональным и индуцируемым изоферментами синтазы NO. Конституциональный NO расширяет сосуды, улучшает кровоснабжение органов, тормозит агрегацию тромбоцитов, оказывает противовоспалительное и гастропротективное действие, участвует в синаптической передаче [Граник В.Г., 2004]. В очаге воспаления NO синтезируется в большом количестве при участии индуцируемого кальцийнезависимого изофермента синтазы NO (iNOS). При воспалении NO повышает синтез провоспалительных цитокинов, оказывает цитотоксическое действие, усиливает экссудацию, миграцию лейкоцитов и пролиферацию соединительной ткани [Kopinova J. et al., 2011; Zidi S. et al., 2017].

Для лечения воспалительных заболеваний перспективно создание нестероидного противовоспалительного средства (НПВС), способного уменьшать активность iNOS без ингибирования ее конституциональной формы. Такое средство может подавлять воспалительную реакцию и не оказывать нежелательного влияния на сердечно-сосудистую систему и слизистую оболочку желудка. Большинство современных НПВС не изменяют продукцию NO, механизм их противовоспалительного, анальгетического и жаропонижающего эффектов обусловлен ингибированием изофермента циклооксигеназы-2 (ЦОГ) в очаге воспаления [Каратеев А.Е. и др., 2018]. Неселективные НПВС уменьшают также активность конституционального изофермента ЦОГ-1, что может сопровождаться побочными эффектами [Леонова М.В., 2019]. Предполагается, что ингибиторы iNOS могут оказывать лечебное действие при таких заболеваниях как ревматоидный артрит и язвенный колит. Распространенность ревматоидного артрита в мире достигает 500–2000 случаев на 100 тыс. населения [Главнов П.В. и др., 2015]. При ревматоидном артрите в хондроцитах и макрофагах суставов активируется iNOS, повышается синтез NO [Галушко Е.А., Насонов Е.Л., 2018].

Язвенным колитом болеют 50–230 людей на 100 тыс. населения с ежегодным приростом 5–20 случаев, смертность от воспалительных заболеваний кишечника в России составляет 17 случаев на 1 млн населения [Макарчук П.А. и др., 2015]. При язвенном колите в слизистой оболочке и подслизистом слое толстого кишечника возрастает синтез NO в реакции, катализируемой iNOS. NO повышает проницаемость слизистой оболочки тонкого кишечника для бактерий и токсинов, стимулирует образование провоспалительных цитокинов [Avdagić N. et al., 2013].

В ООО «Ифар» (Россия, Томск) синтезировано производное аминугуанидина ({{[3-(4-нитрофениламино)индол-2-ил]метилен}амино}гуанидина метансульфонат, обозначенное шифром LIS-M, со свойствами селективного ингибитора iNOS. Представляет интерес исследовать в эксперименте противовоспалительное и анальгетическое действие соединения LIS-M на моделях острого, хронического, иммунного воспаления и язвенного колита, его потенциальное ulcerогенное влияние и фармакокинетику.

Цель исследования. Изучить противовоспалительное действие ингибитора iNOS производного аминугуанидина LIS-M, на моделях острого экссудативного, хронического пролиферативного, иммунного воспаления и язвенного колита, анальгетический эффект при экспериментальной висцеральной боли, а также потенциальное ulcerогенное влияние и фармакокинетику у интактных животных.

Задачи исследования.

1. Изучить противовоспалительное действие производного аминугуанидина LIS-M при экспериментальном экссудативном воспалении, вызванном субплантарной инъекцией каррагинена, гистамина ил серотонина крысам, выбрать эффективную терапевтическую дозу вещества.

2. Оценить антипролиферативное действие соединения LIS-M при хроническом воспалении, вызванном у крыс имплантацией под кожу ватных тампонов.

3. Установить анальгетическое действие соединения LIS-M на модели висцеральной боли у мышей, вызванной внутрибрюшинной инъекцией раствора уксусной кислоты.

4. Изучить противовоспалительное и анальгетическое действие соединения LIS-M при иммунном воспалении — адьювантном артрите у крыс.

5. Выявить в эксперименте возможное ulcerогенное действие соединения LIS-M при введении в желудок и внутримышечной инъекции.

6. Сравнить на моделях воспаления и боли противовоспалительный и анальгетический эффекты соединения LIS-M с действием диклофенака.

7. Изучить в сравнении с эффектами сульфасалазина протективное действие соединения LIS-M при экспериментальном язвенном колите, вызванном у крыс ректальным введением раствора уксусной кислоты

8. Изучить фармакокинетику соединения LIS-M при внутримышечном введении интактным животным.

Заключение. Селективный ингибитор iNOS производное амингуанидина LIS-M оказывает противовоспалительное и анальгетическое действие. На моделях острого эксудативного воспаления, хронического пролиферативного воспаления и при адьювантном артрите лечебные эффекты соединения LIS-M либо не уступают, либо превосходят действие неселективного ингибитора ЦОГ-2 НПВС диклофенака. При экспериментальном язвенном колите соединение LIS-M уменьшает повреждение толстого кишечника в большей степени, чем сульфасалазин. Соединение LIS-M не влияет на активность ЦОГ в желудке и не нарушает синтез гастропротективных простагландинов, поэтому не оказывает ulcerогенного действия. Особенности механизма действия и фармакокинетики, а также безопасность позволяют предположить перспективность использования производного амингуанидина LIS-M для лечения хронических воспалительных заболеваний опорно-двигательного аппарата и кишечника.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ НАУЧНО-КВАЛИФИКАЦИОННОЙ РАБОТЫ

Мотов В.С. Влияние производного амингуанидина на течение адьювантного артрита у крыс / В.С. Мотов, В.В. Быков, А.В. Быкова, А.И. Венгеровский // **Бюллетень сибирской медицины**. — 2022. — Т. 21, N 1. — С. 82-88.

Мотов В.С. Противовоспалительное и анальгетическое действие ингибитора индуцируемой синтазы оксида азота в эксперименте / В.С. Мотов, В.В. Быков, А.В. Быкова, А.И. Венгеровский // **Journal of Siberian Medical Sciences**. — 2022. — N 1. — С. 106-115.

Мотов В.С. Протективное действие производного амингуанидина на модели язвенного колита у крыс / В.С. Мотов, А.В. Быкова, В.В. Быков, В.А. Хазанов, А.И. Венгеровский // **Экспериментальная и клиническая фармакология**. — 2021. — Т. 84, N 1. — С. 106-115.

Мотов В.С. Анальгетическая активность производного амингуанидина при экспериментальной модели висцеральной боли / В.С. Мотов, А.В. Быкова, В.В. Быков // Сборник материалов конгресса молодых ученых. «Актуальные вопросы фундаментальной и клинической медицины» / под редакцией Е.Л. Чойнзонова. — 2018. — С. 483-484.

Мотов В.С. Противовоспалительное действие ингибитора индуцируемой синтазы оксида азота производного амингуанидина при модели неспецифического язвенного колита / В.С. Мотов // Сборник научных трудов XVII Международной конференции студентов, аспирантов и молодых ученых «Перспективы развития фундаментальных наук». Томск. — 2020. — С. 61-63.