



Sciences of
Europe

Sciences of Europe

No 17 (17)

Vol 2

2017

INFLUENCE OF CALCIUM ANTONOGONISTS TO THE COURSE OF ECCSUDATIVE AND PROLIFERATIVE PHASE OF ASEPTIC INFLAMMATION

Khakimov Z.Z.

Tashkent Medical Academy, Professor of the Department of Pharmacology

Rakhmanov A.A.

Tashkent Medical Academy,

Head of Pharmaco-Toxicological Research Department, MD, senior researcher

Asadov N.N.

Tashkent Medical Academy, undergraduate student of the Department of Pharmacology

Tashkent

ВЛИЯНИЕ АНТОГОНИСТОВ КАЛЬЦИЯ НА ТЕЧЕНИЕ ЭКССУДАТИВНОЙ И ПРОЛИФЕРАТИВНОЙ ФАЗ АСЕПТИЧЕСКОГО ВОСПАЛЕНИЯ

Хакимов З.З.

Ташкентская медицинская академия, профессор кафедры фармакологии

Рахманов А.А.

Ташкентская медицинская академия,

заведующий отделом фармако-токсикологических исследований, д.м.н., с.н.с.

Асадов Н.Н.

Ташкентская медицинская академия, магистрант кафедры фармакологии

Ташкент

ABSTRACT

Experimental studies on the effect of amlodipine and diltiazem on the course of aseptic inflammation have been carried out on experimental animals. Calcium antagonists - amlodipine and diltiazem have a modeling effect on the exudative phase of inflammation in experimental animals, providing a significant anti-exsudative action, which is not conceding to a classical non-steroidal anti-inflammatory medicine sodium diclofenac in high doses. It is characteristic that all the studied medicines suppress not only the exudative, but also the proliferative phase of inflammation.

АННОТАЦИЯ

Исследованы влияния амлодипина и дилтиазема на течение асептического воспаления. Антогонисты кальция амлодипин и дилтиазем у экспериментальных животных оказывают моделирующие действие на экссудативную фазу воспаления, оказывая отчетливый антиэкссудативный эффект, не уступая, в больших дозах, классическому нестероидному противовоспалительному препарату – диклофенаку натрия. Характерно, что все исследованные препараты подавляют не только экссудативную, но и пролиферативную фазу воспаления.

Keywords: calcium antagonists, anti-inflammatory effect, inflammation models.

Ключевые слова: антагонисты кальция, противовоспалительное действие, модели воспаление.

Наличие важных фармакологических свойств антагонистов кальция (АК), таких как антиаритмическое, антиангинальное, антигипертензивное, антиагрегантные и т.д. позволили их широкое применение в медицинской практике, особенно в кардиологии [1, с. 423., 2, с. 75]. Принимая во внимание, что заболеваний сердечно сосудистой системы довольно часто встречается в пожилом возрасте, которому сопутствует ряд заболеваний, в генезе которых лежит воспалительный процесс, то можно предположить усугубление основной патологии, ибо как было отмечено, АК расширяя сосуды, возможно, будут ухудшать течение экссудативного процесса. В целях повышения эффективности фармакотерапии необходимо учитывать весь объем

факторов, влияющих определенным образом на течение и исход болезни [3, с. 687]. Недостаточное изученность АК на воспаление послужило основанием для проведения настоящей экспериментальной исследований целью которого явилось исследование влияния антагонистов кальция на течение асептического воспаления.

Материалы и методы исследований.

Опыты проведены на половозрелых белых крысах –самцах с исходной массой 160-185 г. содержащихся в стандартных условиях вивария, прошедших карантин не менее 12-14 дней. Каждая экспериментальная группа состояла из 6-7 животных. Антиэкссудативное действие препаратов изучали на модели острого воспалительного отека лапки жи-

вотных, индуцированного введением под плантарный апоневроз задней конечности крыс 0,1 мл раствора декстрана [4, с. 90]. За 1 час до воспроизведения модели воспаления предварительно крысам внутривенно вводили: первой группе Диклофенак натрия (ОАО «Синтез», Россия), второй группе – Дилтиазем Ланнахер («Ланнахер Хайльмиттель ГмбХ», Австрия), третьей – Амлодипин (РУП «Белмедпрепараты», Белорусия). Дозы исследованных лекарств для проведения экспериментальных исследований нами выбраны на основании литературных данных [5, с. 91., 6, с. 20., 7, с. 10]. Животные контрольной группы (группа сравнения) получали эквивалентное количества питьевой воды. Измерение объема правой задней лапы животных проводили с помощью плетизмометра до и через 1,2,3 и 4 часа после введения флагогена. Рассчитывали степень противовоспалительной активности (ПВА) препаратов. Установлено, что если препарат обладает выше 30% ПВА, то принято считать он обладает выраженным противовоспалительным действием [8, с. 16].

Во второй серии для изучения влияния препаратов на пролиферативную фазу воспаления нами была использована модель «ватной гранулемы». Для создания данной модели у крыс, находящихся под легким общим наркозом, в области спины тщательно выстригали шерсть и в асептических условиях делали разрез кожи и подкожной клетчатки длиной 1 см. Затем через образовавшийся разрез кожи в подкожной клетчатке формировали полость, куда помещали предварительно простерилизованный ватный шарик массой 10 мг, после чего накладывали 1-2 шва. Животным первой – третьей групп в день операции и в последующие семь суток ежедневно один раз внутривенно вводили соответственно препараты: Диклофенак натрия – 10 мг/кг, Дилтиазем Ланнахер – 20 мг/кг, Амлодипин – 20 мг/кг. Контрольные животные получали питьевую воду в соответствующем объеме. Через сутки после последнего введения препаратов (на восьмые сутки) животных умерщвляли и извлекали ватные шарики с образовавшейся вокруг них грануляционной тканью, взвешивали на электронных весах (SINKO, Япония) и высушивали при температуре 60°C в течение нескольких суток до постоянного веса. О степени пролиферативной фазы судили по разнице между массой образовавшейся грануляционно-фиброзной ткани высушенной гранулемы и исходной массой шарика. Экссудативную реакцию оценивали по разнице между массами сырой и высушенной гранулемы [9, с. 31]. Опыты проводили в

соответствии с «Правилами проведения работ с использованием экспериментальных животных», а также правил, принятых в Европейской конвенции о защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных исследований или в иных научных целях (ETS № 123, Страсбург, 18.03.1986 г.).

Полученные результаты экспериментальных исследований обрабатывали методом вариационной статистики с использованием стандартного пакета программ StatPlus 2009 с оценкой значимости показателей ($M \pm m$) и различий рассматриваемых выборок по t-критерию Стьюдента. За достоверное принимали различие при уровне вероятности 95% и более ($p < 0,05$).

Результаты исследования и их обсуждения

Результаты проведенных экспериментальных исследований показали, что АК оказывают определенные моделирующие влияния на экссудативный процесс воспаления. Так, если у контрольных крыс после субплантарного введения декстрана объем лапки увеличивается через 1 час на 172,0%, через 2 часа – на 158,3%, через 3 часа – на 145,8% и через 4 часа – на 131,9% от начала эксперимента, то у крыс получавших амлодипин в дозе 5 мг/кг он составлял 142,7, 130,7, 113,3 и 102,7% соответственно. Видно, что под влиянием амлодипина прирост объема лапки крыс была меньше чем у контрольных. При этом расчет ПВА в указанных сроках исследования составляла 13,7, 14,0, 19,0 и 19,1% соответственно. Увеличение дозы препарата в два и четыре раза, как видно из таблицы 1, приводило к нарастанию отмеченного эффекта, особенно, в дозе 20 мг/кг. Следовательно, предположение о том, что расширение сосудов и снижение артериального давления должно усилить процесс экссудации не нашло своего подтверждения в наших экспериментах. Более того, с увеличением дозы препарата степень гипотензии вероятно должна нарастать, однако процесс экссудации, как это видно из представленных данных, напротив снижается. Предстояло установить, связан ли данный эффект фармакологическими свойствами самого амлодипина или это проявление ингибции кальцевых каналов. Для решения данного вопроса в аналогичных условиях эксперимента нами проведено исследование по изучению влияния другого ингибитора кальцевых каналов – дилтиазема на течение асептического воспаления. Как видно из данных таблиц 1, действие дилтиазема было аналогичным амлодипину, но несколько более выраженным.

Таблица 1

Антиэкссудативная активность диклофенака натрия и антагонистов кальция на модели декстранового отека у экспериментальных животных

Группы	Доза мг/кг	Объем лапки, мл				
		исходный	1 час	2 часа	3 часа	4 часа
Здоровые+ вода	-	0,72±0,02	1,96±0,07*	1,86±0,07*	1,77±0,06*	1,67±0,06*
Здоровые+ Диклофенак	10	0,70±0,02	1,46±0,04* 38,7	1,33±0,04* 44,7	1,19±0,05* 53,3	1,08±0,05* 60,0
Здоровые+ Амлодипин	5	0,75±0,02	1,82±0,04* 13,7	1,73±0,04* 14,0	1,60±0,03* 19,0	1,52±0,03* 18,9
Здоровые+ Амлодипин	10	0,76±0,03	1,74±0,09* 20,9	1,62±0,09* 24,5	1,47±0,08* 32,3	1,34±0,08* 38,9
Здоровые+ Амлодипин	20	0,74±0,02	1,64±0,06* 27,4	1,46±0,06* 36,8	1,36±0,03* 40,9	1,26±0,03* 45,2
Здоровые+ Дилтиазем	5	0,77±0,04	1,81±0,08* 16,1	1,73±0,09* 15,8	1,58±0,09* 22,8	1,48±0,08* 25,3
Здоровые+ Дилтиазем	10	0,75±0,03	1,64±0,08* 28,2	1,56±0,09* 28,9	1,40±0,07* 38,1	1,30±0,07* 42,1
Здоровые+ Дилтиазем	20	0,71±0,03	1,48±0,07* 37,9	1,33±0,06* 45,6	1,22±0,06* 51,4	1,12±0,05* 56,8

Примечание: знаком * помечены значения, достоверно отличающиеся от исходных, числитель объем лапы, а в знаменателе ПВА в процентах.

Следовательно, ингибиторы кальцевых канальцев обладают отчетливым антиэкссудативным действием, не уступая, преимущественно в больших дозах, классическому нестероидному противовоспалительному средству – диклофенаку натрия.

Как известно, воспаление – это защитная реакция организма на действие различных факторов, которая проявляется на месте повреждения ткани или органа повышением сосудистой проницаемости, изменениями

Таблица 2

Антиэкссудативная и антипролиферативная активность диклофенака натрия и антагонистов кальция у крыс при воспалительном процессе

Группы	Доза мг/кг	Влажная масса, мг	Сухая масса, мг	Разность, мг
Здоровые+ вода	-	356,04 ± 10,90	78,0 ± 7,0	278,0 ± 3,8
Здоровые+ Диклофенак	10	183,71 ± 5,95*	51,1 ± 6,0*	132,6 ± 10,2*
Здоровые+ амлодипин	20	281,16 ± 15,87*	61,8 ± 3,9	219,3 ± 11,8*
Здоровые+ дилтиазем	20	233,68 ± 7,85*	54,5 ± 2,8*	179,1 ± 5,4*

Примечание: знаком * помечены значения, достоверно отличающиеся от контроля.

кровообращения и пролиферацией клеток, в последующем приводящее к полиорганному повреждению, снижению качества жизни и ухудшению прогноза для больного [10, с. 103]. Логично полагать, что подавление экссудативной фазы воспаления будет сопровождаться снижением процесса пролиферации в очаге воспаления, поскольку такая направленность изменений характерно для действия многих противовоспалительных средств. Данное обстоятельство потребовало исследования влияния АК на пролиферативную фазу воспаления.

Результаты данной серии экспериментов показали, что классический представитель нестероидных противовоспалительных средств – диклофенак натрия уменьшает образования гранулемы по сравнению с контролем на 35,6%. Как видно из данных таблицы 2, почти такая же степень торможения пролиферации нами отмечена у крыс, получавших

дилтиазем и в несколько менее выраженной степени – у крыс получавших амлодипин. Характерно, что все исследованные препараты подавляют не только пролиферативную, но и экссудативную фазу воспаления. Последнее ещё раз подтверждает правомерность выводов сделанных на основании результатов предыдущей серии экспериментов.

Следовательно, для АК характерно подавление воспалительного процесса. Причиной такого эффекта, вероятно, является уменьшение образования и выделения медиаторов воспаления в связи с выпадением функции ионов кальция – которые, как известно, выступают в качестве «посредника» между рецепторами мембран и внутриклеточными процессами [11,12]. При этом необходимо учитывать наличие определенных взаимоотношений между цАМФ и кинетикой ионов кальция. Для

установления окончательных механизмов противовоспалительной активности АК требуется проведение дополнительных фармакологических исследований. Полученные результаты позволяют рекомендовать пересмотр структуры фармакотерапии у больных, принимающих АК на фоне сопутствующих заболеваний, в генезе которых лежит воспалительный процесс различной локализации.

Список использованной литературы:

1. Sueta D., Tabata N., Hokimoto S. Clinical roles of calcium channel blockers in ischemic heart diseases//Hypertension Research, vol.40, 2017.
2. Padial L.R., Barón-Esquívias G., Hernández A. Clinical Experience with Diltiazem in the Treatment of Cardiovascular Diseases//Cardiol Therapy, vol. 5, №1, 2016.
3. William J., Elliott C., Venkata S. Calcium Channel Blockers//Clin Hypertens (Greenwich), №13, 2011.
4. Хакимов З.З., Рахманов А.Х., Улмасов М.А., Эсонбоев А.А. Особенности неспецифической ингибиции циклооксигеназы вольтареном при остром токсическом гепатите //Доклады Академии наук Республики Узбекистан, №3, 2015.
5. Рахманов А.Х., Хакимов З.З., Таджибаев А.Б., Мавланов Ш.Р. Особенности течения асептического артрита при воздействии агониста дофаминовых рецепторов// Фармацевтический вестник Узбекистана, №3, 2016.
6. Ганьшина Т.С., Ким Г.А., Гнездилова А.В. Сравнительное изучение влияния S-амлодипина никотината и амлодипина безилата на артериальное давление бодрствующих крыс// Экспериментальная и клиническая фармакология, №8, 2014.
7. Филипец Н.Д., Гоженко А.И. Сравнительная оценка нефропротекторных свойств модуляторов калиевых и кальциевых каналов при экспериментальном поражении почек// Экспер. и клин. фармакология, №1, 2014.
8. Савохина М.В. Противовоспалительная активность метакрукса //Медицина сегодня и завтра, №3, 2007.
9. Венгеровский А.И., Буркова В.Н., Юдина Н.В., Яценкова А.И. Противовоспалительное и анальгетическое действие полярных липидов пантов марала и торфа при экспериментальном воспалении//Бюлл. Сибир. Медицины, №6, 2012.
10. Л.В.Усенко, В.П.Муслин, Н.Ф. Мосенцев. Способ нивелирования стресс – индуцированной гипергликемии при тяжелых критических состояниях//Медицина неотложных состояний.-2013.- Том 48,№1.-С..
11. Харькевич Д.А. Фармакология. –Москва «ГЭОТАР-Медиа», 2015.-760 с.
12. Костко С.З. Антагонисты кальция в терапии ишемической болезни сердца.-Ташкент, 1997. – 263 с.