



Сравнительная характеристика НПВС

НПВС — нестероидные противовоспалительные средства — обширная группа разнообразных по строению препаратов, широко применяющихся в клинической практике при лечении артропатий, скелетно-мышечных повреждений и болевых синдромов различного генеза.

Механизмы действия НПВС

Наиболее важным механизмом их действия является способность ингибировать циклооксигеназу (ЦОГ), образующуюся в результате окисления арахидоновой кислоты в ответ на любое повреждение клеточной мембраны (механическое, химическое, термическое и пр.) или рецепцию различных регуляторов (гормонов, нейромедиаторов, иммуноглобулинов).

Арахидоновая кислота окисляется двумя путями: один из них контролируется циклооксигеназой, другой осуществляется с участием липоксигеназы с образованием лейкотриенов и эйкозаполиеновых кислот.

ЦОГ — фермент, катализирующий превращение свободных полиненасыщенных жирных кислот, в том числе арахидоновой, в простагландины (ПГ, PG), тромбоксаны (TXA₂ и TXB₂) и простаглицлин.

Доказано, что ПГ имеют разностороннюю биологическую активность:

- являются медиаторами воспалительной реакции (накапливаются в очаге воспаления и вызывают локальное расширение сосудов, отек, экссудацию, миграцию лейкоцитов и другие эффекты; в основном PGE₂ и PGI₂);

- сенсбилизируют рецепторы к медиаторам боли (гистамину, брадикинину) и механическим

воздействиям, понижая порог чувствительности;

- повышают чувствительность гипоталамических центров терморегуляции к действию эндогенных пирогенов (IL-1 и др.), образующихся в организме под влиянием бактерий, вирусов, токсинов (главным образом PGE₂);

- играют важную роль в защите слизистых оболочек желудочно-кишечного тракта (ЖКТ): увеличении секреции слизи и щелочи и сохранении целостности эндотелиальных клеток внутри микрососудов слизистой оболочки

(способствует поддержанию кровотока) и гранулоцитов (структурной целостности);

- влияют на функцию почек: вызывают вазодилатацию, поддерживают почечный кровоток и скорость клубочковой фильтрации, повышают высвобождение ренина, выделение натрия и воды, участвуют в гомеостазе калия.

Гипотеза ЦОГ-1 и ЦОГ-2

В начале 90-х гг. XX века было идентифицировано две разновидности фермента (ЦОГ-1 и ЦОГ-2), кодируемые различными генами. Последние, как и изоферменты, очень схожи и имеют практически идентичную трехмерную структуру, а активные центры отличаются лишь по одному аминокислотному остатку. Конститутивная ЦОГ-1 присутствует в активной форме практически

С морщинами покончено!



Группа исследователей медицинского факультета Стэнфордского университета (США) во главе с доктором Х. Чанга сумела остановить процесс увядания кожи. Ученым удалось заблокировать один из генов старения в организме мыши, уменьшив выработку белка-регулятора NF-карра-В. Конечно, морщин на морде лабораторной мыши никто не искал. Но с годами кожа и у человека, и у животных становится более тонкой и сухой, менее упругой, в ней замедляются процессы регенерации.

В ходе опыта над мышами эти процессы обратились вспять: кожа в тех местах, где был приклеен пластырь с веществом, содержащим нужную генетическую конструкцию, стала толще на 75%, более упругой и нежной на вид. Процесс деления клеток кожи ускорился и практически достиг уровня молодых мышей. Однако ген, который удалось заблокировать, как и большинство других, принимает участие в нескольких процессах. Исследуемый ген задействован в регулировании деятельности всей иммунной системы, поэтому его «выключение» может ослабить естественную защиту организма.

По материалам mail.ru



во всех органах и тканях, включая ЖКТ, почки и тромбоциты, и опосредованно контролирует многие физиологические функции, а также участвует в процессе образования TXA2, PGE2 и простаглицина.

В норме ЦОГ-2 присутствует в тканях головного мозга, почек, макрофагах, однако ее экспрессия существенно увеличивается на фоне воспаления соответствующими медиаторами в активированных синовиальных клетках, хондроцитах, полиморфноядерных лейкоцитах, эндотелиальных клетках, гладкомышечных клетках сосудов и т.д. Она участвует в синтезе простаноидов, ответственных за воспаление, лихорадку и боль.

Степень ингибции

В последние годы основное внимание привлечено к созданию не

столько более эффективных, сколько более безопасных НПВС, поскольку даже кратковременный их прием может привести к развитию побочных явлений со стороны ЖКТ, почек, печени и агрегации тромбоцитов.

Исследование НПВС

Е. Hellot, Т. Milteau, S. Pertuy и S. Lorez (Франция, 2001 г.) *in vitro* исследовали влияние кетопрофена, ведапрофена (наиболее распространенных НПВС, применяемых у животных в Европе) и нимесулида на ингибцию обеих изоформ ЦОГ в крови собак.

Материалы и методы

Для определения всех НПВС использовали образцы крови от 6 собак гончей породы в возрасте 22-23 месяцев.

Для анализа активности ЦОГ-1

определялась концентрация сывороточного TXB2 – стабильного неактивного метаболита TXA2. Они образуются в мегакариоцитах

и тромбоцитах. Включение в кольцо эндоперекисей дополнительного атома кислорода позволяет преобразовать PGH2 в TXA2. Последний крайне неустойчив и самопроизвольно превращается в неактивный метаболит TXB2.

Для определения активности ЦОГ-2 исследовали концентрацию PGE2 – одного из первых метаболитов липополисахаридов при разрушении моноцитов и макрофагов в плазме крови. Он влияет на активность эндогенных пирогенов в гипоталамусе, играет ключевую роль в развитии лихорадки и оказывает иммуносупрессивный эффект на лимфоциты.

Для исследования воздействия НПВС на ЦОГ-1 образцы крови были собраны в сухие стерильные пробирки, после чего их инкубировали с каждым из НПВС в течение 1 часа при температуре 38°C. Далее кровь центрифугировали в течение 10 минут при 2000 об./мин. и температуре 4°C. Затем определяли концентрацию TXB2 ферментно-иммунологическим методом с помощью комплекса Amersham (Великобритания) согласно инструкции.

Рис. 1. Ингибция ЦОГ в зависимости от концентрации кетопрофена

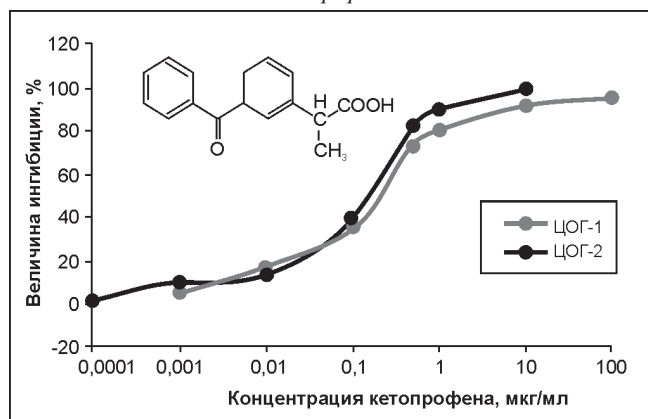


Рис. 2. Ингибция ЦОГ в зависимости от концентрации нимесулида

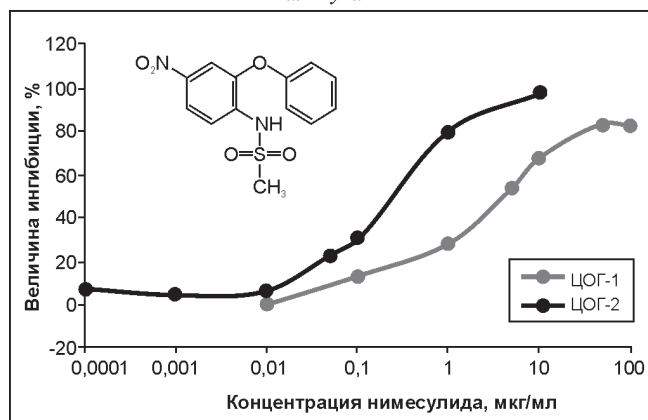


Таблица 1. Отношение ингибции изоформ ЦОГ

| препарат | отношение ЕС ⁵⁰ ЦОГ-1/ЦОГ-2 | коэффициент Хилла | |
|------------|---|---------------------|---------------------|
| | | активность ЦОГ-1 | активность ЦОГ-2 |
| кетопрофен | 1,1±0,5 | 1,0±0,2 | 1,3±0,3 |
| ведапрофен | 16,1±3,9 | 0,8±0,1 | 1,9±0,8 |
| нимесулид | 18,6±8,2 | 1,0±0,3 | 0,8±0,2 |

Рис. 3. Ингибция ЦОГ в зависимости от концентрации ведапрофена

