

УДК 616-002-008.853-092.9:612.821.41

О.Я. Мокрик,**В.М. Горицький**Львівський національний медичний
університет імені Данила Галицького**ВИВЧЕННЯ В УМОВАХ ЕКСПЕРИМЕНТУ
ВПЛИВУ ДАЛАРГІНУ НА ВМІСТ
ГІСТАМІНУ У ВОГНИЩІ ГОСТРОГО
ЗАПАЛЕННЯ ТА БОЛЬОВУ РЕАКЦІЮ****Ключові слова:** даларгін, гостре
запалення, гістамін, больова
реакція.**Резюме.** Була поставлена мета дослідити в умовах експерименту вплив синтетичного аналога енкефаліну-даларгін на вміст гістаміну у вогнищі гострого запалення і больову реакцію. Експериментальні дослідження проведені на 90 безпородних щурах. Гострий асептичний запальний процес відтворювали за допомогою субплантарного введення в задню лапу гризунів 0,1 мл 1% розчину каррагеніну, больову реакцію у тварин визначали за методом Randall-Selitto. Виявлено здатність даларгіну гальмувати розвиток ексудативної фази гострого запального процесу. Препарат при цьому зменшує вміст гістаміну в уражених тканинах і знижує больову реакцію.**Вступ**

Серед сучасних фармакологічних препаратів є перспективним використання в практичній медицині лікарських засобів, створених на основі регуляторних нейропептидів, що володіють широким спектром фармакологічної активності. Встановлення хімічної структури енкефалінів та ендорфінів призвело до широкого розгорнення робіт щодо синтезу їх аналогів і похідних та вивчення їх фармакологічних властивостей з метою застосування у комплексній терапії різноманітних захворювань [9, 11, 13, 14]. Однією із сполук, що почала активно застосовуватися в клінічній практиці, є синтетичний аналог лейцил-енкефаліну-даларгін. Серед відомих властивостей цього препарату особливо слід виділити такі: високу біологічну спорідненість та селективність, відсутність накопичення в організмі і низьку токсичність, що дозволяє використовувати його в комплексі терапевтичних впливів, спрямованих на підвищення потенційних можливостей організму при різних патологічних станах, а також при порушеннях функцій окремих органів та систем [1, 4, 5, 6, 7, 8, 13, 14, 15]. Нові результати наукових досліджень суттєво розширили покази до його застосування в практичній медицині. Включення даларгін до фармакотерапії запальних процесів сприяє зниженню концентрації в сироватці крові прозапальних цитокінів: ІЛ-1, ФНП-альфа та С-реактивного протеїну [14]. Синтетичний нейропептид проявляє модулюючу дію на функціонально-метаболічну активність нейтрофілів, яка залежить від їх вихідного стану: підвищує низьку функціональну активність нейтрофілів і знижує високу [2]. Встановлено корегуючий вплив даларгін на процеси вільнорадикального окислення

ліпідів і фактори антиоксидантного захисту в крові та ротовій рідині у хворих після оперативного втручання [1]. В клінічній хірургії він найбільш активно застосовується в складі медикаментозних схем багатокomпонентної анальгезії для профілактики та лікування больового синдрому при оперативних втручаннях [4, 6, 7]. Виявлено його синергізм фармакологічної дії при поєднаному застосуванні із наркотичними та ненаркотичними анальгетиками [15]. Однак, механізм впливу даларгін на периферійну ланку ноцицептивної системи в умовах гострої запальної реакції, зумовленої хірургічною травмою, ще не до кінця вивчений. За даними літератури відомо, що опіодні пептиди впливають на реакцію тканинних базофілів [3, 9]. Вони гальмують їх функціональну активність в нормі і при гострому запаленні [10]. У їх синтетичного аналогу даларгін також виявлено здатність блокувати дегрануляцію опасистих клітин у ділянці ураження [12]. Як відомо, тканинні базофіли під час дегрануляції виділяють у пошкоджені тканини медіатори запалення, зокрема гістамін, який є індуктором больової реакції. Викликає науково-практичний інтерес вивчення в експериментальних умовах впливу даларгін на процес накопичення гістаміну у вогнищі запалення й больову чутливість при цьому.

Мета дослідження

Вивчити в умовах експерименту вплив даларгін на вміст гістаміну у вогнищі гострого запалення та больову реакцію.

Матеріали і методи

Експериментальні дослідження проведено на

90 безпородних щурах масою 180-200 г. Модель гострого асептичного запалення відтворювали за допомогою субплантарного введення у задню лапу гризунів 0,1 мл 1 % розчину карагеніну. Щурів було поділено на три підослідні групи - по 30 гризунів у кожній. Тваринам першої підослідної групи за 30 хвилин до відтворення запалення у хвостову вену вводили 0,04 мг/кг даларгіну. У щурів другої підослідної групи перед індукцією запалення застосовано неселективний блокатор опіатних рецепторів налоксон - 2 мг/кг. У контрольній групі медикаментозна корекція запального процесу не проводилася. По 10 тварин із кожної групи під загальним знеболенням виводили з експерименту через 60, 120 та 180 хвилин після введення флогогенного агента, оскільки в цьому часовому діапазоні найбільший вплив на розвиток карагенінового запалення має гістамін [17]. Перед декапітацією щурам вимірювали об'єм пошкоджених лапок за допомогою онкометра, вираховували збільшення їх розміру у відсотках по відношенню до первинного стану. Ноцицептивний поріг (г/см^2) визначали за методом Randall - Selitto шляхом наростаючої компресії механічним тензоалгометром уражених лапок до моменту їх рефлекторного відсмикування у відповідь на біль, що супроводжується вокалізацією щурів [16]. Вміст гістаміну в запалених м'яких тканинах кінцівок визначали за флуорес-

ценцією продуктів, які утворились при реакції із офталеєвим диальдегідом, за допомогою спектрофлуориметра "Hitachi MPF - 4" (Японія). Всі дослідження здійснювали відповідно до національних "Загальних етичних принципів досліджень на тваринах" (Україна, 2001), які узгоджені з положеннями "Європейської конвенції про захист хребетних тварин, що використовуються для експериментальних та інших наукових цілей" (Страсбург, 1986). Статистичну обробку результатів дослідження проводили за допомогою комп'ютерної програми "Statistica7" з використанням t-критерію Стьюдента, статистично достовірними вважали результати при $p \leq 0,05$.

Обговорення результатів дослідження

В контрольній групі тварин максимальний набряк задніх кінцівок виявили через 180 хвилин, приріст об'єму лапок становив $105,3 \pm 5,2 \%$, що супроводжувалось зростаючою гіпералгезією у щурів (із $55,4 \pm 2,8 \text{ г/см}^2$ до $44,9 \pm 3,6 \text{ г/см}^2$). Прогресивно збільшувався вміст гістаміну в уражених тканинах: із $0,97 \pm 0,06 \text{ мкг/г}$ - станом на 60 хвилину до $1,81 \pm 0,05 \text{ мкг/г}$ до 180 хвилини. На тлі застосування даларгіну у тварин першої підослідної групи спостерігалось сповільнення розвитку гострого запалення. Приріст об'єму лапок до 180 хвилини становив лише $68,4 \pm 3,1 \%$ (рис.1).

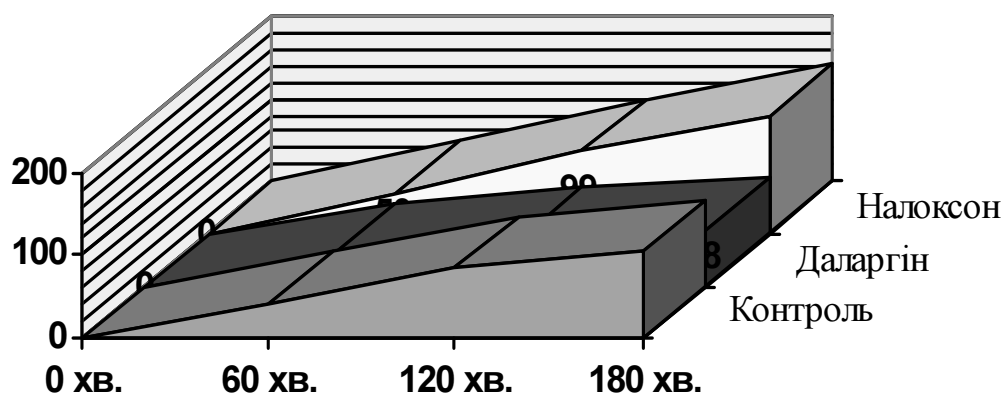


Рис. 1. Приріст об'єму уражених лапок у підослідних щурів упродовж експерименту

Больові порогови у всіх тварин групи були вищими у порівнянні із контрольною упродовж перших 120 хвилин ($63,8 \pm 4,9 \text{ г/см}^2$) й почали знижуватися лише до 180 хвилини ($51,7 \pm 2,5 \text{ г/см}^2$). Вміст гістаміну у вогнищі запалення на 60-ту хвилину дорівнював $0,51 \pm 0,06 \text{ мкг/г}$ ($p < 0,05$) і статистично достовірно різнився від такого у контрольній групі станом на 180 хвилину - $1,29 \pm 0,07 \text{ мкг/г}$ ($p < 0,05$). Блокування щурам під впливом налоксону опіатних антибольових (стрес-лімітуючих) механізмів зумовило появу в них ви-

раженої ексудативної запальної реакції в пошкоджених кінцівках. Вже через 60 хвилин приріст об'єму лапок досяг $50,1 \pm 4,3 \%$ й надалі прогресивно збільшувався до $141,2 \pm 3,5 \%$ аж до завершення експерименту. Це супроводжувалось стійким зниженням больових порогів у тварин цієї групи - від $49,5 \pm 3,3 \text{ г/см}^2$ (60 хвилини) до $31,7 \pm 2,8 \text{ г/см}^2$ (180 хвилини) (рис. 2).

Вміст гістаміну був також постійно високим: станом на 60 хвилину - $1,25 \pm 0,09 \text{ мкг/г}$, на 180 хвилину - $2,63 \pm 0,1 \text{ мкг/г}$ ($p < 0,001$) (рис.3).

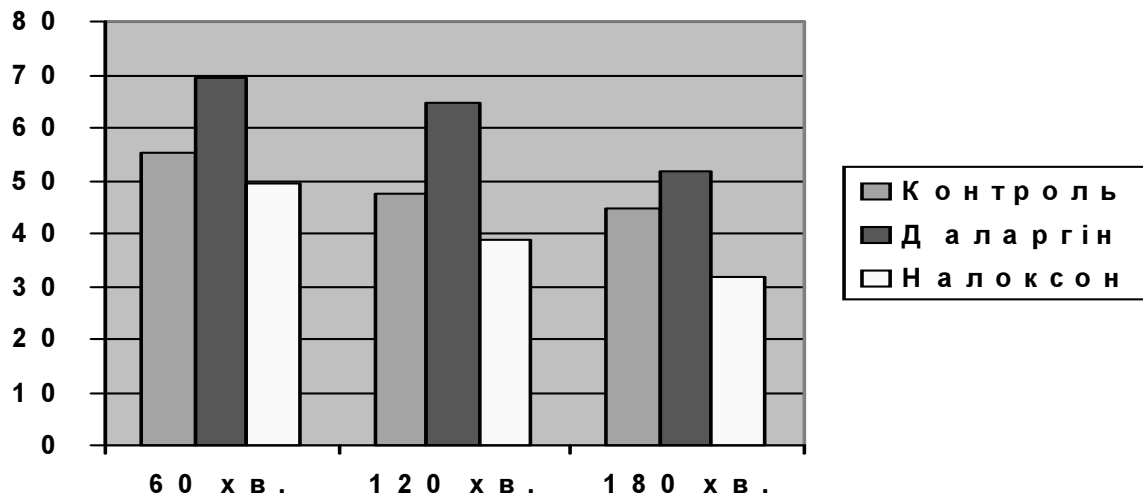


Рис. 2. Зміни больової чутливості у піддослідних тварин упродовж експерименту.

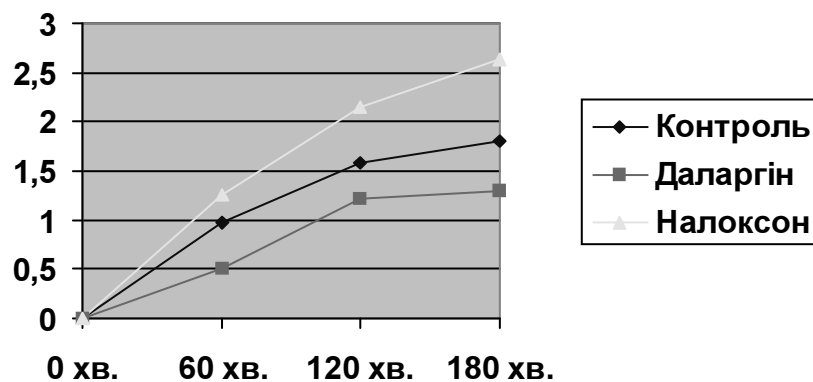


Рис. 3. Динаміка вмісту гістаміну в уражених тканинах піддослідних тварин

Висновок

Проведені експериментальні дослідження виявили здатність даларгіну гальмувати розвиток ексудативної фази гострого запального процесу. Препарат при цьому зменшує вміст гістаміну в уражених тканинах та значно знижує больову реакцію.

Перспективи подальших досліджень

Наведені у статті результати досліджень є підставою для вивчення в умовах клініки ефективності поєданого застосування даларгіну й анальгетиків із різним механізмом дії на больовий синдром у хірургічних хворих.

Література. 1. Антиоксидантная эффективность даларгина в комплексном лечении детей с врожденными расщелинами неба на догоспитальном этапе и в раннем послеоперационном периоде / П.И. Ткаченко, И.П. Кайдашев, Е.В. Гуржий, [та ін.] // Український стоматологічний альманах. - 2002. - №3. - С.43-46. 2. Балачевский Б.В. Даларгин - индуцированная модуляция функционально-метаболической активности нейтрофильных лейкоцитов / Б.В. Балачевский, А.Н. Курзанов, А.А. Славинский // Фундаментальные исследования. - 2008. - № 5 - С. 75-77. 3. Гейн С.В. Роль ?-эндорфина в нейроэндокринной регуляции функций иммунной системы: автореф. дис. на соискание науч. степени доктора мед. наук: спец. 14.00.36 "Аллергология и иммунология" / С.В. Гейн. - Пермь, - 2007. - 34 с. 4. Добрякова Э.А. Даларгин - компонент анесте-

зиологического обеспечения брюшнополостных операций у больных высокой степени операционно-анестезиологического риска: автореф. дис. на соискание науч. степени канд. мед. наук: спец. 14.00.37 "Анестезиология и реаниматология" / Э.А. Добрякова. - Москва. - 2005. - 19 с. 5. Доленко О.Б. Застосування поліпептидного препарату даларгіну у дітей з незрощеними піднебіння на догоспітальному етапі і в ранньому післяопераційному періоді: автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. мед. наук: спец. 14.01.22 "Стоматологія" / О.Б. Доленко. - Полтава. - 2005. - 20 с. 6. Дониц С.Г. Клинико-экспериментальное обоснование применения даларгина в анестезиологии: автореф. дис. на соискание науч. степени канд. мед. наук: спец. 14.00.37 "Анестезиология и реаниматология" / С.Г. Дониц. - М., 1990. - 19 с. 7. Капустинская Н.Б. Комбинированная анестезия в детской стоматологической практике : автореф. дис. на соискание науч. степени канд. мед. наук: спец. 14.00.37 "Анестезиология и реаниматология" / Н.Б. Капустинская. - Новосибирск, 2005. - 19 с. 8. Кассир Н.Н. Влияние даларгина и иммуномодуляторов на стресс-протекторную систему и неспецифическую резистентность больных при общей анестезии: автореф. дис. на соискание науч. степени канд. мед. наук: спец. 14.00.37 "Анестезиология и реаниматология" / Н.Н. Кассир. - Ростов-на-Дону, 2006. - 20 с. 9. Клименко Н.А. Патогенетическое обоснование возможности применения лигандов и блокаторов опиоидных рецепторов при воспалении / Н.А. Клименко, Е.Ю. Литвиненко, В.В. Золотухин // Харківська хірургічна школа. - 2009. - № 3.1 (35). - С. 270-274. 10. Клименко Н.А. Роль опиоидных пептидов в реакции тучных клеток очага воспаления / Н.А. Клименко, В.А. Перин // Медицина сьогодні і завтра. - 2010. - № 2-3. - С. 28 - 35. 11. Міщенко М.В. Місцеве застосування низькомолекулярних регуляторних пептидів в лікуванні гнійних ран / М.В. Міщенко // Шпитальна хірургія. - 2000. - № 2. - С.139-143. 12. Мокрик О.Я. Експериментальне вивчення

впливу даларгіну на реакцію тканинних базофілів вогнища запалення /О.Я. Мокрик, І.Я. Голос // Експериментальна та клінічна фізіологія і біохімія. - 2012.- Т. 10., № 1.- С.16 - 20.

13. Николаев А.В. Отечественный препарат даларгин и его использование в онкологии /А.В. Николаев, В.Д. Слепушкин // Будьте Здоровы.- 2000. - С.14-16.

14. Фаражалла А.І. Вплив препарату регуляторного поліпептиду даларгіну на стан міокарду у хворих на ревматоїдний артрит / А.І. Фаражалла, В.М. Ждан // Український ревмат. журнал. - 2005. - Т.19, №1. - С. 57-59.

15. Хиновкер В.В. Применение эпидуральной анестезии в сочетании с нейропептидами и нестероидными противовоспалительными препаратами для обезболивания пациентов после оперативного лечения сколиоза: автореф. дис. на соискание науч. степени канд. мед. наук: спец. 14.00.37 "Анестезиология и реаниматология" / В.В. Хиновкер. - Екатеринбург, 2007. - 19 с.

16. Randall L.O. /A method for measurement of analgesic activity on inflamed tissue. //Arch. Int. Pharmacodyn. Ther. - 1957. - Vol.111. - P. 409-419.

17. Di Rosa M., Giround J.P., Willoughby D.A. // J. Pathol. - 1971. - Vol. 104, №15. - P. 29.

ИЗУЧЕНИЕ В УСЛОВИЯХ ЭКСПЕРИМЕНТА ВЛИЯНИЯ ДАЛАРГИНА НА СОДЕРЖАНИЕ ГИСТАМИНА В ОЧАГЕ ОСТРОГО ВОСПАЛЕНИЯ И БОЛЕВУЮ РЕАКЦИЮ

О.Я. Мокрик, В.М. Горицкий

Резюме. Была поставлена цель исследовать в условиях эксперимента влияние синтетического аналога энкефалина-даларгина на содержание гистамина в очаге острого воспаления и болевую реакцию. Экспериментальные исследования проведены на 90 беспородных крысах. Острый асептический воспалительный процесс воссоздавали с помощью субплантарного введения в заднюю лапу грызунов 0,1 мл 1 % раствора каррагинена, болевую реакцию

у животных определяли по методу Randall - Selitto. Выявлена способность даларгина тормозить развитие экссудативной фазы острого воспалительного процесса. Препарат при этом уменьшает содержание гистамина в пораженных тканях и снижает болевую реакцию.

Ключевые слова: даларгин, острое воспаление, гистамин, болевая реакция.

STUDYING DALARGIN INFLUENCE ON HISTAMINE CONTENTS IN THE OF ACUTE INFLAMMATION AND PAIN REACTION

O.Y. Mokryk, V.M. Gorytsky

Abstract. The purpose of the research was to explore the influence of enkephalin's synthetic analogue dalargin on histamine contents in the focus of acute inflammation and pain reaction experimentally. Experiments were conducted on 90 nonpedigreed rats. Acute aseptic inflammation was reproduced by means of a subplantary injection of 0,1ml 1% caragenine solution in rats' hind paw, reaction to pain was determined by Randall - Selitto method. It has been found that dalargin can inhibit the development of acute inflammation exudative phase, herewith decreasing histamine contents in damaged tissues and depressing pain reaction.

Key words: dalargin, acute inflammation, histamine, reaction to pain.

Danilo Halytsky Lviv National Medical University

Clin. and experim. pathol. - 2014. - Vol.13, №3 (49).-P.121-124.

Надійшла до редакції 01.09.2014

Рецензент – проф. І.І. Заморський

© О.Я Мокрик, В.М. Горицький, 2014