УДК 615.243 + 004.942

ПРОТИВОЯЗВЕННОЕ ДЕЙСТВИЕ АЛЮМИНИЕВОЙ СОЛИ ХОНДРОИТИНА СУЛЬФАТА ПО РЕЗУЛЬТАТАМ ИЗУЧЕНИЯ IN SILICO И IN VIVO

Карпова Е.М., Савельева К.Р., Хлябич К.Г.

ФБУ «Государственный институт кровезаменителей и медицинских препаратов», Москва, e-mail: karpova_e_m@mail.ru

Синтезирована алюминиевая соль хондроитина сульфата – новое производное природного мукополисахарида хондроитина. Ранее в экспериментальных исследованиях продемонстрированы регенерирующая активность, ранозаживляющие и противовоспалительные свойства хондроитина. Предположительно, впервые полученная алюминиевая соль хондроитина сульфата является фармакологически перспективным соединением с противоязвенным действием за счет антацидных свойств алюминия, противовоспалительного и ранозаживляющего эффекта хондроитина. Цель работы заключалась в изучении противоязвенного действия алюминиевой соли хондроитина сульфата на основании компьютерного прогнозирования и экспериментального исследования на модели ацетатной язвы. Фармакологическая активность алюминиевой соли хондроитина сульфата спрогнозирована по результатам компьютерного моделирования с помощью программного продукта PASS. С использованием алгоритма PASS предсказано наличие у изучаемого соединения противоязвенных свойств (*in silico*). При изучении гастропротекторного действия *in vivo* на модели ацетатной язвы у экспериментальных животных показано, что алюминиевая соль хондроитина сульфата стимулирует заживление дефектов слизистой желудка.

Ключевые слова: алюминиевая соль хондроитина сульфата, прогнозирование фармакологической активности, ацетатная язва, противоязвенное действие

ANTIULCER ACTIVITY OF CHONDROITIN SULFATE ALUMINIUM SALT BASED ON STUDY IN SILICO AND IN VIVO

Karpova E.M., Saveleva K.R., Khlyabich K.G.

State Institute of Blood Substitutes and Medical Preparations, Moscow, e-mail: karpova_e_m@mail.ru

Had obtained chondroitin sulfate aluminium salt – the new derivate of natural mucopolysaccharide chondroitin. Heretofore, in experimental studies chondroitin showed regenerating properties, wound healing and anti-inflammatory activities. Presumably for the first time produced chondroitin aluminium salt presence antiulcer action because of aluminium's antacidic effect, chondroitin's wound healing and anti-inflammatory activities. The aim of investigation includes study of chondroitin aluminium salt's antiulcer action using computer prediction and experimental data observed on acetate ulcer model. The pharmacological activity of chondroitin sulfate aluminium salt had prognosticated on computer simulation results using software product PASS. Antiulcer activity of investigated substance had predicted using PASS algorithm (*in silico*). In experimental examination of antiulcerogenic effect *in vivo* on acetate ulcer model we have revealed, that chondroitin sulfate aluminium salt excites the healing mucous coat of stomach defects.

Keywords: chondroitin sulfate aluminium salt, pharmacological activity prediction, acetate ulcer model, antiulcer activity

Кислотозависимые заболевания, обусловленные избыточной продукцией соляной кислоты в желудке, занимают ведущее место в структуре заболеваемости язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки: в странах Западной Европы страдают в среднем 8,2 % населения, в США – от 7 до 10 %, в Японии – 11 %, в Индии – 25 %. В России доля больных с впервые выявленной язвенной болезнью за последние годы возросла с 18 до 26 % [2].

При комплексной фармакотерапии язвенной болезни антациды являются препаратами выбора благодаря целому ряду преимуществ – быстрое купирование боли и диспепсии, адсорбирующие и цитопротективные свойства, способность корригировать моторику кишечника и повышение качества рубцевания язвы [10]. Среди современных антацидов достаточно распространены препараты алюминия, которые, наряду с перечисленными эффектами, улучшают процессы регенерации эпителиальных клеток, стимулируют развитие микроциркуляторного русла слизистой оболочки желудка и способствуют снижению протеолитической активности желудочного сока [6, 9].

Экспериментально и клинически изучена эффективность применения ряда полисахаридов растительного происхождения для лечения язвенной болезни [3, 5]. В клинической практике успешно применяется сукральфат (препараты Вентер, Ульгастран), представляющий собой комплекс алюминия с сульфатом сахарозы [6].

В ФБУ «ГИКиМП» на протяжении длительного времени изучают мукополисахариды, в частности хондроитина сульфат, соли которого с различными элементами – натрием, медью, алюминием и т.д., обладают специфическими свойствами. На основа-

ний результатов экспериментальных исследовании хондроитина сульфата, в которых показана его регенерирующая активность при экспериментальных повреждениях слизистой желудка [4], противовоспалительное и ранозаживляющее действие [8], сделано предположение, что алюминиевая соль хондроитина сульфата (Al-ХС) может являться перспективным соединением с гастропротекторным действием за счет противовоспалительного и ранозаживляющего эффекта хондроитина и антацидных свойств алюминия.

В настоящее время в качестве одного из первых этапов скрининга фармакологически активных веществ достаточно часто используются доэкспериментальные методы *in silico* (от in silicon, т.е. «в кремнии») [13], предваряющих экспериментальные исследования *in vitro* и *in vivo*. Комплексный подход, заключающийся в прогнозировании фармакологической активности новых соединений на основании их химической структуры с последующим экспериментальным изучением, успешно реализуется исследователями при скрининге перспективных соединений с различными видами активности [11, 12].

Целью работы явилась оценка противоязвенного действия алюминиевой соли хондроитина сульфата по результатам компьютерного прогнозирования *in silico* и исследования на модели экспериментальной язвы *in vivo*.

Материалы и методы исследования

Прогноз спектра фармакологической активности и вероятных механизмов реализации потенциальных эффектов осуществляли с помощью веб-сервиса для предсказания спектра активности новых веществ PASS, современная версия которого прогнозирует более 4300 видов биологической активности со средней точностью около 95 % [1, 7].

Экспериментальное исследование по оценке протективного действия Al-ХС и её влияния на развитие и заживление язвенных повреждений слизистой оболочки желудка исследовали у крыс на модели ацетатной язвы Окабе [14], которая приводит к постепенному развитию изъязвлений на поврежденном участке слизистой оболочки. Исследование проведено на беспородных крысах-самцах массой 220 ± 10 г, по 10 животных в группе сравнения. Крысам под наркозом с помощью специального приспособления локально на слизистую оболочку желудка наносили 70 %-й раствор уксусной кислоты. После данной операции животным вводили ежедневно внутрижелудочно Al-ХС в дозе 300 мг/кг на протяжении 14 суток. В качестве препарата сравнения использовали препарат Вентер (сукральфат) производства КРКА, д.д., Ново место, Словения, имеющий структурную формулу, близкую к изучаемому препарату и обладающий гастропротекторным действием. Препарат сравнения в дозе 300 мг/кг вводили по аналогичной схеме. Контрольным животным вводили эквивалентный физиологический раствор. По окончании эксперимента производили морфометрию деструкций слизистой оболочки желудка. Материал, полученный из краев и дна язвы, исследовали гистологически на светооптическом уровне.

Полученные данные подвергали статистической обработке общепринятым методом с использованием t-критерия (Стьюдента). Межгрупповые различия считали достоверными при $p < 0,05$.

Результаты исследований и их обсуждение

В связи с тем, что активность Al-ХС в отношении организма животных до настоящего времени не изучалась, нами был произведен анализ потенциальных фармакологических свойств данного соединения с помощью программного продукта PASS, разработанного в НИИ биомедицинской химии им. В.Н. Ореховича РАМН [7].

Применение алгоритма данного программного продукта для Al-ХС позволило предсказать более 40 видов биологической активности с уровнем вероятности проявления от 0,3 и выше [1]. Из спрогнозированных видов биологической активности и вероятных механизмов их реализации были выбраны специфические эффекты, участвующие в реализации противоязвенного действия изучаемого соединения (табл. 1).

Таблица 1

Влияние Al-ХС на слизистую оболочку желудка на основании результатов компьютерного моделирования

№ п/п	Вид фармакологической активности	Вероятность проявления прогнозируемой активности
1	Противоязвенная	0,421
2	Антипротеазная	0,356
3	Антирадикальная	0,320

При экспериментальном изучении противоязвенного действия исследуемого соединения в сравнении с препаратом Вентер на модели ацетатной язвы признаки поражения слизистой желудка были выражены в разной степени в зависимости от применяемого препарата.

У контрольных животных на слизистой желудка четко видны язвы клиновидной формы с приподнятыми краями, локализа-

ция в области аппликации уксусной кислоты. На гистологических препаратах видно, что в язвенный процесс вовлечены все слои желудочной стенки. В окружающих язву участках желудка наблюдалась характерная серозная экссудация и лейкоцитарная инфильтрация слизистого, подслизистого и мышечных слоёв.

После курсового введения Al-ХС дефект слизистой в зоне нанесения уксусной кислоты менее выражен, гиперемия практически отсутствовала. На гистологических срезах наблюдались выраженные признаки регенерации, грануляционная ткань заполняла язву практически до уровня дна крипт. Площадь поражения достоверно уменьшилась на 73 % по сравнению с контролем (табл. 2).

Таблица 2

Влияние Al-ХС и препарата сравнения Вентер на заживление слизистой оболочки желудка у экспериментальных животных

№ п/п	Группа сравнения (N = 10)	Площадь дефекта слизистой оболочки желудка, мм^2
1.	Al-ХС	8,95 ± 2,32
2.	Вентер	16,58 ± 3,83
3.	Контроль	31,23 ± 8,30

В аналогичных условиях при введении препарата сравнения Вентер после индуцирования язвы макроскопически так же обнаруживался дефект слизистой. Микроскопически отмечались признаки регенерации всех слоев, на дне язвы появлялась нежная сеть фиброзной ткани. Препарат сравнения Вентер способствовал статистически достоверному сокращению площади поражения лишь на 47 % по сравнению с контролем.

Полученные результаты свидетельствуют о том, что Al-ХС не уступает препарату сравнения Вентер по способности стимулировать восстановление нарушенной целостности слизистой оболочки желудка у лабораторных животных.

Заключение

На основании результатов проведенных исследований *in silico* и *in vivo* установлено, что Al-ХС обладает противоязвенным действием. По выраженности терапевтического эффекта Al-ХС превосходит препарат сравнения Вентер при экспериментальной язве желудка у крыс.

Алюминиевая соль хондроитина сульфата является перспективным соединением для создания лекарственных препаратов с гастропотекторным действием. Вероятными механизмами реализации противоязвенного действия Al-ХС, установленного в эксперименте, являются антипротеазная активность и антирадикальный эффект, как элемент противовоспалительной активности исследуемого соединения.

Прогноз спектра фармакологической активности алюминиевой соли хондроитина сульфата с помощью алгоритма программного продукта PASS (*in silico*) подтвержден результатами экспериментальных исследований на лабораторных животных (*in vivo*). Таким образом, результаты прогнозирования могут рассматриваться как основание для планирования скрининговых исследований по экспериментальному изучению фармакологической активности новых веществ.

Список литературы

1. Веб-сервис для прогнозирования спектра активности новых веществ [Электронный ресурс]. – URL: http://pharmaexpert.ru/passonline (дата обращения 05.03.2012).

2. Место антацидов в современной терапии язвенной болезни / В.Т. Ивашкин, Е.К. Баранская, О.С. Шифрин, Е.Ю. Юрьева // РМЖ. – 2002. – Т. 4, № 2. – С. 42–46.

3. Лавренова Г.Ю., Чернов И.П. Сравнительная оценка влияния некоторых растительных полисахаридов на воспалительный процесс и регенерацию хронической язвы // Фармакология и токсикология. – 1983. – № 4. – С. 85–89.

4. Лагодский Я.В. Влияние предварительного энтерального введения хондроитин-4-сульфата натрия на развитие ацетатной язвы // 5-я научная конференция патофизиологов: тезисы докладов. – Рига, 1983. – С. 129–130.

5. Логинов А.С., Миронов В.А., Амиров Н.Ш. Влияние препаратов из плодов облепихи на заживление экспериментальной язвы желудка // Патол. физиология и эксперим. терапия. – 1983. – № 6. – С. 67–71.

6. Оковитый С.В., Гайворонская В.В. Клиническая фармакология антацидных средств. – СПб: ФАРМиндекс-Практик, 2005. – С. 3–12.

7. Компьютерное предсказание биологической активности химических веществ: Виртуальная хемогеномика / В.В. Поройков, Д.А. Филимонов, Т.А. Глориозова и др. // Вестник ВОГиС. – 2009. – Т. 13, № 1. – С. 137–143.

8. Хлябич Г.Н., Смирнова Т.Ю., Васюков С.Е. // Вестник травматологии и ортопедии им. Н.Н. Приорова. – 1997. – № 4. – С. 27–29.

9. Шептулин А.А. Новое в антацидной терапии кислотозависимых заболеваний // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. – 1997. – № 3. – С. 53–55.

10. Ушкалова Е.А. Клиническая фармакология современных антацидов // Фарматека. – 2006. – № 11. – С. 1–6.

11. Ertl P. QSAR Analysis through the World-Wide Web // CHIMIA Int. J. Chem. – 1998. – Vol. 52. – P. 673–677.

12. Lagunin A., Filimonov D.A., Poroikov V.V. Multi-targeted natural products evaluation based on biological activity prediction with PASS // Cur. B. Phar. – 2010. – Vol. 16. – P. 1703–1717.

13. Sieburg H.B. Physiological Studies in silico // Studies in the Sciences of Complexity. – 1990. – Vol. 12. – P. 321–342.

14. Takagi K., Okabe S., Saziki R. A new method for the production of chronic gastric ulcer in rats and the effect of several drugs on its healing // Jap. journal of pharmac. – 1969. – Vol. 19. – P. 418–426.

References

1. Veb-servis dlja prognozirovanija spektra aktivnosti novyh veshhestv (Predictive service PASS Online) Available at: http://pharmaexpert.ru/passonline (accessed 05.03.2012).

2. Ivashkin V.T., Baranskaja E.K., Shifrin O.S., Jur'eva E.Ju. *RMJ*, 2002. Vol. 4, no. 2. pp. 42–46.

3. Lavrenova G.Ju., Chernov I.P. *Farmakologija i toksikologija*, 1983. no. 4. pp. 85–89.

4. Lagodskij Ja.V. *Tezisy dokladov 5-ja nauchnaja konferencija patofiziologov*. Riga, 1983. pp. 129–130.

5. Loginov A.S., Mironov V.A., Amirov N.Sh. *Patol. fiziologija i jeksperim. terapija*. 1983. no. 6. pp. 67–71.

6. Okovityj S.V., Gajvoronskaja V.V. *Klinicheskaja farmakologija antacidnyh sredstv* (Clinical pharmacology antacids). Saint-Petersburg, 2005. pp. 3–12.

7. Porojkov V.V., Filimonov D.A., Gloriozova T.A. *Vestnik VOGiS*, 2009. Vol. 13, no. 1. pp. 137–143.

8. Hljabich G.N., Smirnova T.Ju., Vasjukov S.E. *Vestnik travmatologii i ortopedii im. N.N. Priorova*, 1997. no.4. pp. 27–29.

9. Sheptulin A.A. *Ros. zhurn. gastrojenterol., gepatol., koloproktol*., 1997. No. 3. pp. 53–55.

10. Ushkalova E.A. *Farmateka*, 2006. no.11. pp. 1–6.

11. Ertl P. *CHIMIA Int. J. Chem*, 1998. Vol. 52. pp. 673 – 677.

12. Lagunin A., Filimonov D.A., Poroikov V.V. *Cur. B. Phar*., 2010. Vol. 16. pp. 1703–1717.

13. Sieburg H.B. *Studies in the Sciences of Complexity*, 1990. Vol. 12. pp. 321–342.

14. Takagi K., Okabe S., Saziki R. *Jap. journal of pharmac*., 1969. Vol. 19. pp. 418–426.

Рецензенты:

Суханов Ю.С., д.м.н., профессор, зав. лабораторией технологии кровезаменителей, ФБУ «Государственный институт кровезаменителей и медицинских препаратов» Министерства промышленности и торговли РФ, г. Москва;

Хлябич Г.Н., д.м.н., профессор, директор, ФБУ «Государственный институт кровезаменителей и медицинских препаратов» Министерства промышленности и торговли РФ, г. Москва.

Работа поступила в редакцию 16.08.2013.