

УДК: 615.244:636.2.034

DOI:10.17238/issn2072-2419.2021.3.84

## ПЕРСПЕКТИВНОСТЬ ПОТЕНЦИРОВАНИЯ ПРЕПАРАТОВ-ПРОТЕКТОРОВ ГЕПАТОБИЛИАРНОЙ СИСТЕМЫ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ АНТАГОНИСТОВ CGPR-РЕЦЕПТОРОВ

Понамарёв В.С.- асс. (ORCID: 0000-0002-6852-3110), Попова О.С.- к.вет.н., доц. каф. фармакологии и токсикологии (ORCID 0000-0002-0650-0837).

**Ключевые слова:** гепатопротекторы, гепатобилиарная система, «Гепатон», антагонисты CGPR-рецепторов. **Key words:** hepatoprotectors, hepatobiliary system, Hepaton, CGPR receptor antagonists



### РЕФЕРАТ

В настоящее время считается, что пептид, связанный с геном кальцитонина (CGRP), играет одну из ключевых ролей не только в патофизиологии ноцицепционно-опосредованных патологий, но и в механизмах развития воспалительно-дистрофических явлений в местах локализации наибольшего числа CGRP-рецепторов, одним из которых является гепатобилиарная система.

Для нацеливания на лиганды CGRP и рецепторы CGRP были разработаны два типа лекарственных веществ, блокирующих функцию CGRP: моноклональные антитела (содержащие антитела либо против самого CGRP, либо против его рецептора) и малые молекулы (гепанты)[3,5]. Решающим преимуществом использования препаратов моноклональных антител является их не связанный с печенью метаболизм, а так же отсутствие влияния на фармакокинетику и фармакодинамику на другие низкомолекулярные лекарственные средства при одновременном применении.

Основная цель данного исследования- оценить перспективность потенцирования препаратов-протекторов гепатобилиарной системы с использованием антагонистов CGPR-рецепторов.

Анализируя полученные данные, можно сделать вывод, что гепатопротекторный препарат «Гепатон» в сочетании с моноклональными антителами класса G2 (IgG2), с высокой аффинностью связывающееся с рецептором кальцитонин-ген-родственного пептида достоверно уменьшает продолжительность гексеналового сна, что свидетельствует об активации детоксицирующей функции печени при воздействии комбинации подобных препаратов, что свидетельствует о потенцировании препаратов-протекторов гепатобилиарной системы с использованием антагонистов CGPR-рецепторов.

Основываясь как на экспериментальных, так и на данных из научной литературы, можно сделать вывод, что препараты-антагонисты CGPR-рецепторов имеют в перспективе крайне широкий спектр своего применения, в том числе и для потенцирования других лекарственных веществ, применяемых для фармакокоррекции различных патологий.

Рациональное влияние на CGPR-рецепторы достоверно позволяет влиять на поддержание гомеостаза и ноцицепции гепатобилиарной системы.

## ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время считается, что пептид, связанный с геном кальцитонина (CGRP), играет одну из ключевых ролей не только в патофизиологии ноцицепционно-опосредованных патологий, но и в механизмах развития воспалительно-дистрофических явлений в местах локализации наибольшего числа CGRP-рецепторов[9], одним из которых является гепатобилиарная система.

Рецептор CGRP находится в миелинизированном аксоне, который необходим для специфичности лиганда и функции рецептора[7]. Рецептор CGRP состоит из трех субъединиц: белка, модифицирующего активность рецептора (RAMP), кальцитониноподобного рецептора (CLR) и белка рецепторного компонента (RCP) [10]. Предполагается, что данный может модулировать количество различных физиологических функций во всех основных системах жизнедеятельности организма посредством влияния на вегетативную нервную систему[8].

Для нацеливания на лиганды CGRP и рецепторы CGRP были разработаны два типа лекарственных веществ, блокирующих функцию CGRP: моноклональные антитела (содержащие антитела либо против самого CGRP, либо против его рецептора) и малые молекулы (гепанты)[3,5]. Решающим преимуществом использования препаратов моноклональных антител является их не связанный с печенью метаболизм, а так же отсутствие влияния на фармакокинетику и фармакодинамику на другие низкомолекулярные лекарственные средства при одновременном применении.

Многочисленные клинические испытания моноклональных антител и гепантов CGRP, а теперь и некоторые данные о долгосрочном продлении с открытой маркировкой, установили их эффективность, безопасность и переносимость[6].

Основная цель данного исследования- оценить перспективность потенцирования препаратов-протекторов гепатобилиарной системы с использованием антагонистов CGPR-рецепторов.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Данная научно-исследовательская работа была выполнена в виварии ФГБОУ ВО «СПбГУВМ».

Для исследований использовались белые нелинейные крысы из питомника РМН «Рапполово» Ленинградской области. Возраст крыс - от 3 до 5 месяцев, масса тела 180–220 г.

Перед исследованием все животные были подвергнуты профилактическому карантинированию. Длительность карантина (акклиматизационного периода) для всех животных составляла 7 дней. В течение карантина проводили ежедневный осмотр каждого животного (поведение и общее состояние), дважды в день животных наблюдали в клетках (заболеваемость и смертность). Перед началом исследования животные, отвечающие критериям включения в эксперимент, были распределены в группы по принципу аналогов.

В комнате содержания животных поддерживались следующие условия окружающей среды: температура окружающей среды 18-24 градусов Цельсия; относительная влажность 50-60%; автоматическая смена 12-ти часового светового периода (06.00-18.00 – день, 18.00-06.00 – ночь); 100% вентиляция без рециркуляции со сменой воздуха 7-12 объемов комнаты в час.

Крыс содержали в поликарбонатных клетках на подстилке площадью 2150 см<sup>2</sup> по 3 животных на клетку. В качестве подстилки использовались опилки деревьев хвойных пород, стерилизованные в сухожаровом шкафу. Для кормления животных использовался комбикорм полнорационный для лабораторных животных ЛБК-120 (Госненский комбикормовый завод), соответствующий ГОСТ 34566-2019. Профильтрованная водопроводная вода давалась в стандартных автоклавируемых питьевых бутылочках.

Для оценки перспективности потенцирования препаратов-протекторов гепатобилиарной системы с использованием антагонистов CGPR-рецепторов использовались препарат с гепатопротекторной

активность «Гепатон» (разработчик-ФГБОУ ВО «СПбГУВМ», терапевтическая дозировка для крыс- 0,5 мг/кг, продолжительность фармакокоррекции- 21 день)[4] в комбинации с моноклональными антителами класса G2 (IgG2), с высокой аффинностью связывающиеся с рецептором кальцитонин-ген-родственного пептида (эренумаб, «Иринэкс», дозировка для крыс- 0,75 мл/кг, используется однократно с периодичностью 1 раз в 30 дней) и их влияние на длительность гексеналового сна, что позволяло оценить их влияние на детоксицирующую функцию печени.

Методология полностью соответствовала предыдущей серии подобного эксперимента[1,2], за исключением второй подопытной группы, которой совместно с препаратом «Гепатон» задавался препарат «Иринэкс» в терапевтической дозировке.

#### **РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ**

Данные по продолжительности гексеналового сна представлены в таблице 1.

Анализируя полученные данные, можно сделать вывод, что гепатопротекторный препарат «Гепатон» в сочетании с моноклональными антителами класса G2 (IgG2), с высокой аффинностью связывающиеся с рецептором кальцитонин-ген-родственного пептида достоверно уменьшает продолжительность гексеналового сна, что свидетельствует об активации детоксицирующей функции печени при воздействии комбинации подобных препаратов, что свидетельствует о потенцировании препаратов-протекторов гепатобилиарной системы с использованием антагонистов CGPR-рецепторов.

#### **ВЫВОДЫ**

Основываясь как на экспериментальных, так и на данных из научной литературы, можно сделать вывод, что препараты-антагонисты CGPR-рецепторов имеют в перспективе крайне широкий спектр своего применения, в том числе и для потенцирования других лекарственных веществ, применяемых для фармакокоррекции различных патологий.

Рациональное влияние на CGPR-рецепторы достоверно позволяет влиять на поддержание го-

меостаза и ноцицепции гепатобилиарной системы.  
**Prospects for potentiation of hepatobiliary protector drugs using CGPR receptor antagonists. Ponamarev V.S., Assistant, Department of Pharmacology and Toxicology (ORCID: 0000-0002-6852-3110), Popova O. S.-Candidate of Veterinary Sciences, Associate Professor of the Department of Pharmacology and Toxicology Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "SPbSUVN", ORCID: 0000-0002-6852-3110**

#### **ABSTRACT**

Currently, it is believed that the calcitonin gene-associated peptide (CGRP) plays one of the key roles not only in the pathophysiology of nociception-mediated pathologies, but also in the mechanisms of development of inflammatory-dystrophic phenomena in the sites of localization of the greatest number of CGRP receptors, one of the which is the hepatobiliary system.

To target CGRP ligands and CGRP receptors, two types of drugs have been developed that block CGRP function: monoclonal antibodies (containing antibodies either against CGRP itself or against its receptor) and small molecules (hepants). The decisive advantage of the use of monoclonal antibody preparations is their non-liver-related metabolism, as well as the absence of an effect on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of other low-molecular-weight drugs when used simultaneously.

The main goal of this study is to assess the potential for potentiation of hepatobiliary protector drugs using CGPR receptor antagonists.

Analyzing the data obtained, it can be concluded that the hepatoprotective drug "Hepaton" in combination with monoclonal antibodies of class G2 (IgG2), which binds with high affinity to the receptor of calcitonin-gene-related peptide, significantly reduces the duration of hexenal sleep, which indicates the activation of the detoxifying function of the liver. when exposed to a combination of such drugs, which indicates the potentiation of drugs-protectors of the hepatobiliary system using antagonists of CGPR receptors.

Based on both experimental and scientific literature data, it can be concluded that drugs antagonists of CGPR receptors have an extremely wide range of applications in the future, including for potentiating other drugs used for pharmacological correction of various pathologies.

Rational influence on CGPR receptors can reliably influence the maintenance of homeostasis and nociception of the hepatobiliary system.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Андреева, Н. Л. Влияние Гепатона на ректальную температуру и длительность гексеналового сна / Н.Л. Андреева, В. С. Понамарев, М. С. Голодяева // Международный вестник ветеринарии. – 2019. – № 3. – С. 44-47.

2. Венгеровский А.И., Маркова И.В., Саратиков А.С. Доклиническое изучение гепатозащитных средств // Вестник Фармакологического комитета. -1999. -№ 2. - С. 9-12.

3. Патент № 2672056 С2 Российская Федерация, МПК С07D 471/20, С07D 213/61, С07D 213/62. Способ получения антагонистов рецепторов CGRP : № 2014141158 : заявл. 13.03.2013 : опубл. 09.11.2018 / К. М. Белый, Э. Клигор, Ш. Ч. Ко [и др.] ; заявитель МЕРК ШАРП И ДОУМ КОРП.

4. Патент № 2742414 С1 Российская Федерация, МПК А61К 31/198, А61К 31/355, А61К 31/575. Препарат комплексный с гепатопротекторной активностью для крупного рогатого скота : № 2020120624 : заявл. 16.06.2020 : опубл. 05.02.2021 / В. С. Понамарев, Н. Л. Андреева, О. С. Попова, В. А. Барышев.

5. Патент № 2742826 С2 Российская Федерация, МПК С07К 14/585, А61К 38/22, А61Р 25/06. Пептидные антагонисты пеп-

тидных гормонов из семейства кальцитонина (CGRP) и их применение : № 2017119773 : заявл. 06.06.2017 : опубл. 11.02.2021 / К. Д. Соарес ; заявитель СО-АРЕС Кристофер Дж.

6. Толочко, З. С. Влияние холецистокинина-8 (ССК-8) на артериальное давление и содержание кальцитонин-ген-связанного пептида (CGRP) в крови крыс при гипертензии, вызванной фруктозой или блокадой синтеза оксида азота / З. С. Толочко, В. К. Спиридонов // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2021. – Т. 171. – № 5. – С. 608-612. – DOI 10.47056/0365-9615-2021-171-5-608-612.

7. CGRP signalling inhibits NO production through pannexin-1 channel activation in endothelial cells / P. S. Gaete, M. A. Lillo, M. Puebla [et al.] // Scientific Reports. – 2019. – Vol. 9. – No 1. – P. 7932. – DOI 10.1038/s41598-019-44333-w.

8. Dietary capsaicin normalizes CGRP peptidergic DRG neurons in experimental diabetic peripheral neuropathy / X. Y. Zhang, Z. Guo, T. P. Li, T. Sun // Scientific Reports. – 2021. – Vol. 11. – No 1. – P. 1704. – DOI 10.1038/s41598-021-81427-w.

9. Structure and dynamics of the CGRP receptor in apo and peptide-bound forms / T. M. Josephs, M. J. Belousoff, Y. L. Liang [et al.] // Science. – 2021. – Vol. 372. – No 6538. – P. eabf7258. – DOI 10.1126/science.abf7258originally.

10. TLR4 signaling selectively and directly promotes CGRP release from Vagal afferents in the mouse / L. Jia, S. Lee, J. K. Elmquist [et al.] // eNeuro. – 2021. – Vol. 8. – No 1. – P. 1-16. – DOI 10.1523/ENEURO.0254-20.2020.