



ФАРМАКОЛОГИЯ, ТОКСИКОЛОГИЯ, ФАРМАЦИЯ

УДК: 615.244:636.2.034

DOI: 10.52419/issn2072-2419.2022.1.48

РОЛЬ АНТАГОНИСТОВ CGPR-РЕЦЕПТОРОВ В РЕГЕНЕРАТИВНЫХ ПРОЦЕССАХ ПРИ ГЕПАТОПАТИЯХ ТОКСИЧЕСКОГО ГЕНЕЗА

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)
ФГБОУ ВО Санкт-Петербургский государственный университет ветеринарной медици-
ны

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



РЕФЕРАТ

В данной статье описываются результаты эксперимента по потенцированию гепатопротекторного средства «Гепатон» препаратом-антагонистом CGPR-рецепторов.

Пептид, связанный с геном кальцитонина (CGRP)- это высокоэффективный вазоактивный пептид, высвобождаемый из сенсорных нервов, основная, наиболее активная форма которого (α -форма) образуется в результате альтернативного сплайсинга. Рецептор CGRP представляет собой комплекс, состоящий из кальцитониноподобного рецептора (CLR) и одного трансмембранного белка, RAMP1.

В настоящий момент одной из актуальнейших тем является изучение роли данного пептида в различных патогенетических процессах, происходящих в организме человека и животных. В связи с тем, что печень является одним из крупнейших резервуаров для CGRP-рецепторов, очевидна роль данного пептида в регуляции патологий печени. Так, достоверно установлено, что при гепатопатиях различного генеза концентрация CGRP в плазме крови существенно повышается, чем обуславливается характерная для пораженной печени гиперкинетика портального кровообращения.

Для оценки перспективности потенцирования препаратов-протекторов гепатобилиарной системы с использованием антагонистов CGPR-рецепторов использовались препарат с гепатопротекторной активностью «Гепатон» (разработчик-ФГБОУ ВО «СПбГУВМ», терапевтическая дозировка для крыс- 0,5 мг/кг, продолжительность фармакокоррекции- 7 дней) 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, использовался однократно перед началом эксперимента) и их влияние на регенерацию печёночной патологии, индуцированной применением 1,2-дихлорэтана (в течение 7 дней) в стандартных дозировках.

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

Пептид, связанный с геном кальцитонина (CGRP)- это высокоэффективный вазоактивный пептид, высвобождаемый из сенсорных нервов, основная, наиболее активная форма которого (α -форма) образуется в результате альтернативного сплайсинга [7]. Рецептор CGRP представляет собой комплекс, состоящий из кальцитониноподобного рецептора (CLR) и одного трансмембранного белка, RAMP1 [5].

В настоящий момент одной из актуальнейших тем является изучение роли данного пептида в различных патогенетических процессах, происходящих в организме человека и животных [6]. В связи с тем, что печень является одним из крупнейших резервуаров для CGRP-рецепторов, очевидна роль данного пептида в регуляции патологий печени. Так, достоверно установлено, что при гепатопатиях различного генеза концентрация CGRP в плазме крови существенно повышается, чем обуславливается характерная для поражений печени гиперкинетика портального кровообращения [9].

Так же α -CGRP активно участвует в регуляции пролиферации холангиоцитов во время холестаза, что в дальнейшем

может приводить к лигированию желчных протоков [8].

В настоящий момент одним из трендов патогенетической терапии является применение антагонистов CGRP-рецепторов для потенцирования средств для фармакокоррекции различных патологий, в частности, в связи с полным отсутствием антагонизма с другими низкомолекулярными фармацевтическими субстанциями, наиболее предпочтительными являются моноклональные антитела класса G2 (IgG2), с высокой аффинностью связывающееся с рецептором кальцитонин-ген-родственного пептида [2,4].

Основная цель данного исследования-изучить роль антагонистов CGRP-рецепторов в регенеративных процессах при гепатопатиях токсического генеза.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

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

Для исследований использовались белые нелинейные крысы из питомника РАМН «Рапполово» Ленинградской области. Возраст крыс - от 3 до 5 месяцев, масса тела 180–220 г, количество- 20 голов (опытная группа) [10], животные содержались в соответствии с условиями,

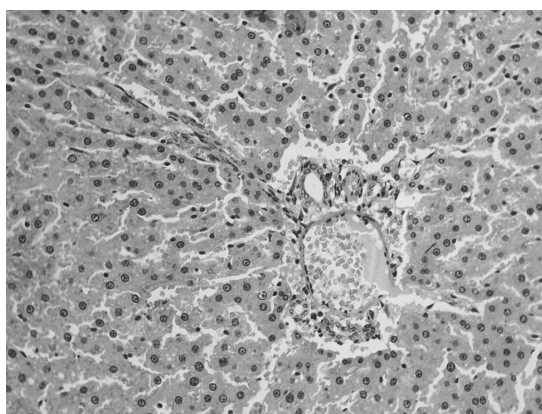


Рис. 1. Гистологическое строение печени подопытных крыс на 7 дней эксперимента (дихлорэтан+ «Гепатон»+ «Иринэкс»), n=20

предъявляемыми к животным-участникам подобного рода экспериментам [11].

Для оценки перспективности потенцирования препаратов-протекторов гепатобилиарной системы с использованием антагонистов CGPR-рецепторов на 20 белых крысах (опытная группа) использовались препарат с гепатопротекторной активностью «Гепатон» (разработчик-ФГБОУ ВО «СПбГУВМ», терапевтическая дозировка для крыс- 0,5 мг/кг, продолжительность фармакокоррекции- 7 дней) [3] 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, использовался однократно перед началом эксперимента) и их влияние на регенерацию печёночной патологии, индуцированной применением 1,2-дихлорэтана (в течение 7 дней) в стандартных дозировках[1,10].

Морфометрические исследования и их статистическая обработка проводились с использованием открытого ПО «ImageJ».

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Гистологическая картина подопытных крыс представлена на рисунке 1.

Снаружи печень имеет соединительнотканную капсулу. Отходящие от капсулы тяжёлые соединительной ткани делят паренхиму печени на дольки. Классические печёночные дольки крыс имеют форму шестигранных призм, они не имеют чётких границ. В междольковой ткани у рёбер долек находятся триады – междольковая вена, междольковая артерия, желчный проток. Желчный проток выстлан кубическим эпителием. В центре дольки находится центральная вена, от которой расходятся печёночные балки. Печёночные балки образованы гепатоцитами. Гепатоциты крысы имеют неправильную многоугольную форму и составляют 60% всех клеточных элементов печени. Многие из них в норме содержат два или больше ядер. Внутри долек находятся синусоидные капилляры.

В гистосрезях печени интактных крыс наблюдается умеренное кровенаполнение

синусоидных капилляров, центральных вен и портальных трактов. Балочно-радиарное строение печёночных долек чётко прослеживается. Портальные тракты не расширены без признаков склероза и воспаления.

Данная клиническая картина соответствует начальной стадии проявления дистрофических явлений в паренхиме печени, однако отсутствуют какие-либо проявления воспалительной реакции, что связано с использованием антагониста CGPR-рецепторов в фазу острой альтерации.

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. Полученные результаты исследований подтверждают как поисковые исследования гепатотропных свойств антагонистов CGPR-рецепторов как отечественных[2,5], так и зарубежных[8,9] авторов.

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

INFLUENCE OF CGPR-RECEPTOR ANTAGONISTS ON REGENERATIVE PROCESSES IN HEPATOPATHIES OF TOXIC GENESIS

Ponamarev V.S., Assistant of the Department of Pharmacology and Toxicology, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "SPbSUVM" (ORCID: 0000-0002-6852-3110), Popova O.S.- PhD of veterinary science, docent (ORCID 0000-0002-0650-0837).

ABSTRACT

This article describes the results of an experiment on potentiation of the hepatoprotective agent "Hepaton" with a drug-antagonist of CGPR receptors.

Calcitonin Gene Linked Peptide (CGRP) is a highly efficient vasoactive peptide released from sensory nerves, the main, most

active form of which (α -form) is produced by alternative splicing. The CGRP receptor is a complex of a calcitonin-like receptor (CLR) and one transmembrane protein, RAMP1.

At the moment, one of the most urgent topics is the study of the role of this peptide in various pathogenetic processes in humans and animals. Due to the fact that the liver is one of the largest reservoirs for CGRP receptors, the role of this peptide in the regulation of liver pathologies is obvious. Thus, it has been reliably established that in hepatopathies of various origins, the concentration of CGRP in the blood plasma increases significantly, which determines the hyperkinetics of the portal circulation characteristic of liver lesions.

To assess the prospects of potentiation of hepatobiliary protector drugs using CGPR receptor antagonists, we used a drug with hepatoprotective activity "Hepaton" (developed by FGBOU VO "SPbGUVUM", therapeutic dosage for rats - 0.5 mg / kg, duration of pharmacological correction - 7 days) in combination with monoclonal antibodies of class G2 (IgG2), binding with high affinity to the receptor of calcitonin-gene-related peptide (erenumab, Irinex, dosage for rats - 0.75 ml / kg, was used once before the start of the experiment) and their effect on the regeneration of hepatic pathology induced by the use of 1,2-dichloroethane (within 7 days) in standard dosages.

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.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

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

2. Патент № 2672056 С2 Российская Федерация, МПК C07D 471/20, C07D 213/61, C07D 213/62. Способ получения антагонистов рецепторов CGRP : № 2014141158 : заявл. 13.03.2013 : опубл. 09.11.2018 / К. М. Бельк, Э. Клитор, Ш. Ч. Ко [и др.] ; заявитель МЕРК ШАРП И ДООМ КОРИ.

3. Патент № 2742414 С1 Российская Федерация, МПК A61K 31/198, A61K 31/355, A61K 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.

4. Патент № 2742826 С2 Российская Федерация, МПК C07K 14/585, A61K 38/22, A61P 25/06. Пептидные антагонисты пептидных 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.

5. 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.

6. 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.

7. 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.

8. 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.
9.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.
10.Wallace MC, Hamesch K, Lunova M, Kim Y, Weiskirchen R, Strnad P, et al. Standard operating procedures in experimental liver research: thioacetamide model

in mice and rats. Laboratory Animals. 2015; 49 (S1): 21–9
11.Руководство по содержанию и использованию лабораторных животных : Восьмое издание / Д. С. Гарбер, Р. В. Барби, Д. Т. Билицки [и др.] ; Под редакцией И.В. Белозерцевой, Д.В. Блинова, М.С. Красильщиковой. – Восьмое издание. – Москва : Общество с ограниченной ответственностью "ИРБИС", 2017. – 304 с. – ISBN 978-5-9909917-0-5.

УДК: 615.244:636.2.034

DOI: 10.52419/issn2072-2419.2022.1.52

ЖЕЛЧНЫЕ КИСЛОТЫ КАК ДИАГНОСТИЧЕСКИЙ ПОКАЗАТЕЛЬ СОСТОЯНИЯ ГОМЕОСТАЗА: СИСТЕМАТИЧЕСКИЙ ОПИСАТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ

Кузнецов Ю.Е.- д. вет. наук., доц. каф. паразитологии им. В.Л. Якимова; Лунегов А.М.,-к.вет. н., доц., зав. каф. фармакологии и токсикологии (orcid.org/ 0000-0002-6852-3110), Понамарёв В.С.- асс. кафедры фармакологии и токсикологии ФГБОУ ВО СПбГУВМ (ORCID: 0000-0002-6852-3110), Ромашова Е.Б.- асп. каф. паразитологии им. В.Л. Якимова; ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет ветеринарной медицины»

Ключевые слова: печень, гепатология, желчные кислоты, гепатобилиарная система, систематический обзор. **Key words:** liver, hepatology, clearance test, hepatobiliary system, systematic review

Работа выполнена при поддержке РНФ (проект № 22-26-00158). The work was supported by the Russian Science Foundation (project no. 22-26-00158).



РЕФЕРАТ

Заболевания гепатобилиарной системы занимают лидирующие позиции среди болезней незаразной этиологии у животных. Гепатопатии различного генеза наносят значительный экономический ущерб животноводческим хозяйствам вследствие снижения общей резистентности, снижения продуктивности, а также увеличением затрат на проведение как лечебных, так и профилактических мероприятий. Предпосылками для увеличения количества случаев подобных заболеваний служит, в основном, нарушение условий содержания и кормления животных.

Желчные кислоты все чаще оцениваются как сложные метаболические интеграторы и сигнальные факторы различных метаболических нарушений. Повышенное внимание к желчным кислотам как регуляторам обмена веществ привело к двум основным исследовательским вопросам: как изменяется желчекислотные доминанты при метаболических заболеваниях и как можно использовать активность желчных кислот для лечения метаболических заболеваний? Первый вопрос будет рассмотрен в данном обзоре. Нами был проведён поиск оригинальных исследований в научных базах PubMed, Elsevier Science (Scopus) и Clarivate Analytics (Web of Science) для выявления биохимических, сигналь-