ISSN 2072-2419

№ 1

Международный вестник ветеринарии

INTERNATIONAL BULLETIN OF VETERINARY MEDICINE

САНКТ-ПЕТЕРБУРГ- 2014

www.gavm.spb.ru

Международный вестник ветеринарии 1.2014

Редакционный совет
А.А. Стекольников – гл. ред., член-корр. РАСХН, д.в.н., проф., СПб
В.Д. Соколов – зам. гл. ред. д.в.н. проф., СПб
А.И. Ятусевич – зам. гл. ред. д.в.н. проф., Витебск
Редакционная коллегия
А.А. Алиев, д.в.н., проф., СПб.
Н.Л. Андреева, д.б.н., проф., СПб.
Л.М. Белова, д.б.н., проф., СПб.
М.И. Гулюкин, акад. РАСХН, д.в.н., проф. Москва.
Н.В. Зеленевский, д.в.н., проф., СПб.
Л.Ю.Карпенко, д.б.н., проф., СПб.
С.П. Ковалев, д.в.н., проф., СПб.
А.А. Кудряшов, д.в.н., проф., СПб.
В.А. Кузьмин, д.в.н., проф., СПб.
М.Н. Макарова, д.м.н., проф., СПб.
К.В. Племяшов, д.в.н., проф., СПб.
Б.С. Семенов, д.в.н., проф., СПб.
А.М. Смирнов, акад. РАСХН, д.в.н., проф., Москва.
А.А. Сухинин, д.б.н., проф., СПб.
А.Н. Шиков, д.ф.н., проф., СПб.
Редакционно-технический отдел
В.Д. Соколов, д.в.н. проф., СПб.
Н.Л. Андреева, д.б.н., проф., СПб.
М.Н. Макарова, д.м.н., проф., СПб.
А.В. Рыбакова , к.в.н., СПб.
Сдано в набор 18.01.2016
Подписано к печати 18.01.2016
Формат 70×100 1/16.
Бумага глянцевая № 1. Печать офсетная.
Усл. печ. л. 5,2+1,63 цв. вкл.
Усл. Кр.-отт. 18,2. Тираж 1001 экз.

Editor –in– chief
A.A. Stekolnikov professor, DVM, Corresponding Member of the Russian Academy of Agricultural Sciences
Managing Editor
V.D. Sokolov - professor, DVM, St. Petersburg
A.I. Yatusevich - professor, DVM, Vitebsk
Editorial Board
A.A. Aliyev - professor, DVM, St. Petersburg
N.L. Andreeva - professor, DBS, St. Petersburg
L.M. Belova - professor, DBS, St. Petersburg
M.I. Gulyukina - Academician of the Agricultural Russian Academy of Agricultural Sciences, DVM, professor, Moscow
N.V. Zelenevski - professor, DVM, St. Petersburg
L.Y. Karpenko - professor, DBS, St. Petersburg
S.P. Kovalev - professor, DVM, St. Petersburg

A.A. Kudryashov - professor, DVM, St. Petersburg
V.A. Kuzmin - professor, DVM, St. Petersburg
M.N. Makarova - professor, DBS, St. Petersburg .
K.V. Plemyshov - professor, DVM, St. Petersburg
B.S. Semenov - professor, DVM, St. Petersburg
A.M. Smirnov - Academician of the Agricultural Russian Academy of Agricultural Sciences, DVM, professor, Moscow
A.A. Sukhinin - professor, DVM, St. Petersburg
A.N. Shikov - professor, DFS, St. Petersburg
Technical Department
V.D. Sokolov - professor, DVM, St. Petersburg
N.L. Andreeva - professor, DBS, St. Petersburg
M.N. Makarova - professor, DBS, St. Petersburg
A.V. Rybakova - PhD, St. Petersburg
Sent to 03/14/2014
Signed for printing 14/03/2014
The format of 100 × 70 1/16 .
Glossy paper number 1. Offset printing.
Conv. Pec. liter. 5.2 1.63 fl. incl.
Conv. Cr. - ott . 18.2 . Circulation 1001 copies.

На 1 странице обложки: Колледж ветеринарной медицины Флориды. Колледж ветеринарной медицины (UFCVM) был основан в 1976 году и является одним из шести школ, которые входят в состав Научного центра здоровья животных. UFCVM является единственным аккредитованным ветеринарным колледжем Флориды и предоставляет множество неповторимых образовательных программ для студентов.

НАУЧНО-ПРОИЗВОДСТВЕННЫЙ ЖУРНАЛ

Номер госрегистрации СМИ ПИ № ФС 77-28268 от 18 мая 2007 г. Подписной индекс в агентстве Роспечать 82393.

Учредитель — Федеральное государственное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Санкт-Петербургская государственная академия ветеринарной медицины» (ФГОУ ВПО «СПбГАВМ»)

Журнал основан в январе 2004 года в Санкт-Петербурге и входит в список ведущих лицензируемых научных журналов, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени доктора и кандидата наук.

Журнал распространяется по всем регионам России и Республике Беларусь (ВУЗЫ, НИИ, ВЕТЕРИНАРНЫЕ ОТДЕЛЫ).

Журнал выходит не менее 4 раз в год. В нем публикуются работы по всем основным вопросам ветеринарии и смежным дисциплинам.

В этот журнал Вы можете поместить рекламу Вашей фирмы. Объявления и коммерческая реклама публикуются после оплаты. Срок исполнения – в течение 3 месяцев.

Редакция не несет ответственности за содержание рекламных объявлений.

При перепечатке ссылка на журнал обязательна.

Мнение авторов и редакции по отдельным вопросам может не совпадать.

Плата с аспирантов за публикацию рукописи не взимается.

Справки и технические возможности типографии, в которой печатается журнал, оговариваются по телефону (812) 387-11-58.

Адрес редакции: 196084, СПб, ул. Черниговская дом 5, СПбГАВМ, редакция журнала «Международный вестник ветеринарии» (МВВ).

RESEARCH AND PRODUCTION JOURNAL

State registration number media PI № FS 77-28268 on May 18, 2007

Subscription Index Rospechat 82393.

Founded in January 2004 by Federal State Educational Institution of Higher Professional Education "Saint - Petersburg State Academy of Veterinary Medicine " (FSEI-HPE " SPbGAVM")

International Bulletin of Veterinary an academic international peer-reviewed journal that publishes original research articles as well as review articles in veterinary sciences and related academic disciplines. It covers all the scientific and technological aspects of veterinary sciences in general, anatomy, physiology, biochemistry, pharmacology, microbiology, pathology, public health, parasitology, infectious diseases, clinical sciences, alternative veterinary medicine and other biomedical fields.

The manuscripts submitted to this journal must be previously unpublished and not be under consideration for publication elsewhere. Manuscripts that are found to have been plagiarized from a manuscript by other authors, whether published or unpublished, will incur plagiarism sanctions.

This journal, including all individual contributions and illustrations published therein, is legally protected by copyright. Any use, exploitation or commercialisation is illegal and liable to criminal prosecution.

Requests about legal photocopy reproduction, copyright or duplication processing should be addressed to the editorial office:

196084, St. Petersburg, ul . Chernihiv house 5 SPbGAVM ,

Editorial Board of "International Bulletin of Veterinary Medicine" (IBVM)

phone +7-812- 3871158 .

СОДЕРЖАНИЕ

Инвазионные болезни

- Влияние токсинов Pseudomonas aeruginosa на лейкоциты и клетки печени белых мышей и белых крыс in vitro. *Малинин М.Л., Габалов К.П. , Тарасенко Т.Н. , Ласкавый В.Н.* **7**

Незаразные болезни

- Комплексный метод лечения диареи телят с использованием средств фитотерапии. *Яшин А.В., Киселенко П.С.* **12**
- Повышение продуктивности и сохранности телят. *Тухфатова Р.Ф.* **16**
- Исследование эффективности применения кормовых добавок «Гастровет» и «Гидроактив» при диспепсии у новорожденных телят в условиях хозяйства. *Ришко О.А.* **20**

Фармакология, токсикология, фармация

- Эффективность и токсичность акарицидов при демодекозе собак. *Соколов В.Д., Андреева Н.Л., Фисенков Н.Н.* **25**

Биохимия, анатомия, физиология

- Прогнозирование группы риска у жеребых кобыл. *Потапова А.Ю.* **29**
- Белковый состав молозива кобыл первых часов лактации. *Потапова А. Ю, Баженова Н. Б.,Племяшов К. В.* **33**
- Гигиеническая оценка использования Селерана для молодняка свиней. *Иванова-Сальникова В.Г.* **37**
- Микрореологические свойства эритроцитов у новорожденных поросят, перенесших при рождении острую гипоксию. *Медведев И.Н., Парахневич А.В.* **41**
- Ультраструктура паренхимы нелактирующей молочной железы коз зааненской породы. *Щипакин М.В.* **46**
- Показатели липидограммы сыворотки крови собак и кошек без клинических признаков патологии. *Землянский А.А., Локес-Крупка Т.П. Кузьмина Ю.В.* **52**
- Оценка накопления тяжёлых металлов в почвах Вологодской области. *Рыжаков А.В., Русецкий С.С., Вечеринина А.И.* **57**
- Морфология основных источников кровоснабжения головного мозга быка домашнего. *Прусаков А.В.* **60**
- Цитологические характеристики бронхоальвеолярной лаважной жидкости у бычков, больных неспецифической бронхопневмонией. *Крячко О.В., Агапиев Д.А.* **65**

Экспериментальная фармакология

- Этические принципы обращения с животными в России. *Селезнева А.И., Макарова М.Н* **69**
- Особенности патологоанатомического исследования группы экспериментальных животных. *Мужикян А.А., Макарова М.Н., Гущин Я.А.* **75**
- Механизм противовоспалительного действия комплекса, выделенного из печени трески. Ингибирование ЦОГ-2 и 5-ЛОГ. (Сообщение №2). *Крышень К.Л., Фаустова Н.М., Пожарицкая О.Н., Шиков А.Н., Макарова М.Н., Макаров В.Г.* **80**
- Рекомендации по оценке иммунотоксических свойств лекарственных средств. Фагоцитарная активность макрофагов. *Касторнова А.Е., Коротченко Е.С., Крышень К.Л., Ацапкина А.А., Бекетова Д.Д., Макарова М.Н* **85**
- Иммунологический статус лабораторных животных при моделировании состояний гиперчувствительности немедленного типа. *Ацапкина А.А, Крышень К.Л., Касторнова А.Е., Макарова М.Н., Макаров В.Г.* **91**
- Индивидуально вентилируемые клетки – Лишние финансовые вложения или оптимальная защита персонала и лабораторных животных? *Тращенко Д, Ковалева М.* **100**

CONTENTS

Invasious diseases

- *Influence of Pseudomonas aeruginosa toxins on the leukocytes and liver cells of white mice and white rats in vitro. M.L. Malinin, K.P. Gabalov, T.N. Tarasenko, V.N. Laskavy* **7**

Non-communicable disease

- *Comprehensive treatment of calves diarrhea with the use of herbal medicine. A.V. Yashin, P.S. Kiselenko* **12**
- *Increase productivity and safety of calves. R.F. Tukhfatova* **16**
- *Study of the effectiveness of feed additives «GasrtoVet» and «Gidrolactiv» at dyspepsia newborn calves in the economy. O.A. Rishko* **20**

Pharmacology, toxicology, pharmacy

- *Efficiency and toxicity of acaricides at demodekoza of dogs. V.D. Sokolov, N.L. Andreeva, N.N. Fisenkov* **25**

Biochemistry, anatomy, physiology

- *Diagnosis of High-risk Pregnancy Group in Mare Based on Placenta Examination. A. Potapova* **29**
- *Protein composition of colostrum in mares in early hours lactation. A. Potapova, N. Bazhenova, K. Plemyshov* **33**
- *Hygienic assessment of use of Seleran for young growth of pigs. V.G. Ivanova-Salnikova* **37**
- *Microrheology properties of erythrocytes in newborn piglets with acute at birth hypoxia. I.N. Medvedev, A.V. Parahnevich* **41**
- *Parenchima ultrastructure no lactated mammary gland of goats of Zaanensky breed. M.V. Shchipakin* **46**
- *Indicators lipid profile blood serum dogs and cats without clinical signs of pathology. A.A. Zemlyanskii, T.P. Lokes-Krypka, U.V. Kyzmina* **52**
- *Heavy metals, as the factors limiting the maintenance of iodine in an organism of pigs. A.V. Ryzhakov, S.S. Rusetsky, A.I. Vecherinina* **57**
- *Morphology of the main sources of blood supply of the brain of the bovis, A.V. Prusakov* **60**
- *Cytological characteristics of bronchoalveolar lavage fluid in bulls which are ill with nonspecific bronchopneumonia. O.V. Kryachko, D.A. Agapiev* **65**

Experimental pharmacology

- *Ethical principles for the treatment of animals in Russia. A. Selezneva, M. Makarova* **69**
- *Features autopsy report of the experimental group of animals. A. Muzhikyan, M. Makarova, Y. Gushin* **75**
- *Anti-inflammatory mechanisms of compex derived from the Cod liver. Carrageenan air pouch model in the rat. K.L. Kryshen, N.M. Faustova, O.N. Pozharitskaya, A.N. Shikov, M.N. Makarova, V.G. Makarov* **80**
- *Practical guidance for immunotoxicity of new medications. Phagocytic activity of peritoneal macrophages. A.E. Kastornova, E.S. Korotchenko, K.L. Kryshen, A.A. Atsapkina, D.D. Beketova, M.N. Makarova* **85**
- *Immunological status of laboratory animals under conditions simulating immediate hypersensitivity. A. Atsapkina, K. Kryshen, A. Kastornova, M. Makarova, V. Makarov* **91**
- *Individual cells ventilated extra investments or optimal protection of personnel and laboratory animals? D. Trashchenko, M. Kovaleva* **100**

ских технологиях. Москва, 2010 – 344с.
4. Кудряшов А.А. патогенез и патологическая анатомия инфекционных болезней собак и кошек. – СПб, 1997 – 122с.
5. Солохин А.А., Солохин Ю.А. Руководство по судебно-медицинской экспертизе трупа. - М.: РМАПО. 1997 – 264 с.
6. Федеральный закон «О государственной судебно-экспертной деятельности в Российской Федерации» № 73-ФЗ от 31.05.2001 г. (с изменениями от 30.12.2001 г.)

УДК 615.324

МЕХАНИЗМ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНОГО ДЕЙСТВИЯ КОМПЛЕКСА, ВЫДЕЛЕННОГО ИЗ ПЕЧЕНИ ТРЕСКИ. ИНГИБИРОВАНИЕ ЦОГ-2 И 5-ЛОГ. (СООБЩЕНИЕ №2)

Крышень К.Л.– младший научный сотрудник, Фаустова Н.М.– к.х.н., Пожарицкая О.Н. - к.ф.н., Шиков А.Н.- д.ф.н., профессор, Макарова М.Н.– д.м.н., профессор, Макаров В.Г - д.м.н., профессор, Санкт-Петербургский институт фармации

РЕФЕРАТ

Химическое и биологическое разнообразие морской среды обитания неоценимо и потому является уникальным источником для поиска новых фармакологических субстанций. Последние достижения в области технологии и биологического анализа привели к открытию целого ряда соединений, обладающих широким спектром биологической активности. Целью исследования явился анализ взаимодействия пептидно-фосфолипидного комплекса (ПФК), выделенного из печени трески, с ферментами каскада арахидоновой кислоты (АК) циклооксигеназой-1 и 2 (ЦОГ1/2) и 5-липооксигеназой (5-ЛОГ). Ферменты ЦОГ1/2 и 5-ЛОГ катализируют реакции оксигенации полиненасыщенных жирных кислот, главным образом АК, с образованием класса липидных соединений простаноидов, ответственных за инициацию, пролонгацию и завершение воспалительного процесса. Используя коммерческие тест-системы (Cayman Chemicals, USA) было показано, что ПФК ингибировал энзиматическую активность 5-ЛОГ с EC50, равной 16,2 мкг/мл, и ЦОГ2 с EC50, равной 9,8 мкг/мл. При этом, ЦОГ1 ПФК не ингибировал, являясь, таким образом, природным двойным селективным ингибитором ферментов 5-ЛОГ и ЦОГ-2.

Ключевые слова: циклооксигеназа-2, 5-липооксигеназа, ω-3 полиненасыщенные жирные кислоты, печень трески.

ВВЕДЕНИЕ

Ранее показано выраженное противовоспалительное и противоаллергическое действие ветеринарного препарата Афлогилекс, выпускаемого компанией ООО “НПК “Фармасофт”, применяемого в лечении в лечении таких заболеваний как эндометриты и маститы у коров [3, 4], контактный дерматит [1] и адъювантный артрит [2].

Препарат Афлогилекс содержит в своем составе пептидно-фосфолипидный комплекс (ПФК), полученный по оригинальной технологии в соответствии с патентом РФ 2420213 из печени трески *(Gadus morrhua L).* На модели каррагенинового воздушного мешочка у крыс подтверждено антиэкссудативное и противо-

воспалительное действие ПФК, при этом снижение инфильтрации лейкоцитов и уровня простагландина PGF2α связано с биологической активностью липидов комплекса.

Одним из возможных механизмов противовоспалительного действия ПФК может быть снижение синтеза простагландинов и лейкотриенов. Простагландины образуются из арахидоновой кислоты под действием ферментов циклооксигеназы 1 и 2 (ЦОГ1 и ЦОГ2), обладают широким биологическим действием, участвуют в нормальном гомеостазе, являются ключевыми медиаторами в развитии воспалительного процесса. В результате действия ЦОГ из арахидоновой кислоты образуется нестабильный простагландин (PG) PGH2, который под воздействием различных эндопероксидаз превращается в конечные продукты каскада - PGD2, PGE2, PGF2α, PGI2 (простациклин) и TXA2 (тромбоксан A2) [12].

Липооксигеназная ферментная система относится к растворимым цитозольным ферментам, она обнаружена в цитоплазме альвеолярных макрофагов, тромбоцитах, тучных клетках и лейкоцитах. Наиболее важным среди ферментов этой системы является 5-липооксигенеза (5-ЛОГ). Конечные метаболиты включают в себя 6 типов лейкотриенов (LT) LTA_4, LTB_4, LTC_4, LTD_4, LTE_4, LTF_4. LTB_4 является важным стимулятором активации лейкоцитов (нейтрофилов, эозинофилов, моноцитов и лимфоцитов), адгезии к эндотелию сосудов и хемотаксиса клеток в зону воспаления, увеличивает проницаемость сосудов. Лейкотриены LTC_4, LTD_4, LTE_4 и LTF_4 образуются из нестабильного LTA_4 и при воспалении усиливают хематаксис лимфоцитов и эозинофилов [11].

Ферменты ЦОГ1, ЦОГ2 и 5-ЛОГ, попрежнему, являются перспективными мишенями для поиска новых противовоспалительных средств. Целью работы являлась оценка влияния ПФК на энзиматическую активность двух изоформ циклооксигеназы (ЦОГ-1 и ЦОГ-2), что имеет важное значение с точки зрения селективности, а также на активность фермента 5-липооксигеназы.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Оценка влияния на энзиматическую активность 5-ЛОГ

Исследование влияния ПФК на энзиматическую активность 5-ЛОГ проводили в конечных концентрациях 100; 50; 25; 12,5; 6,75; 3,375 и 1,69 мкг/мл с использованием набора Lipoxygenase Inhibitor Screening Assay Kit (Cayman Chemical, USA) и очищенной 5-ЛОГ картофеля (Cayman Chemical, USA). В качестве позитивного контроля использовали неселективный ингибитор 5-ЛОГ – NDGA (Nordihydroguaiaretic acid, Cayman Chemicals, USA) в конечной концентрации 15 мкМ (IC50 по данным производителя тест -системы Cayman Chemicals). В качестве отрицательного контроля использовали растворитель 5% диметилсульфоксид.

С помощью тест-системы оценивали количество гидропероксидов, продуцируемых в реакции липооксигенации. Образцы исследовали в четырех повторностях. Реакцию проводили при комнатной температуре на орбитальном шейкере (Immochem 1100, USA). Время инкубации неселективного ингибитора NDGA/ПФКа с 5-ЛОГ (фермент) и линоленовой кислотой (субстрат) составляло 10 минут. Энзиматический катализ останавливали внесением хромогена. Через 5 минут инкубации проводили измерение оптической плотности при длине волны 490 нм на планшетном спектрофотометре xMark (BioRad, США). После регистрации оптической плотности вычисляли % ингибирования фермента.

Оценка влияния на энзиматическую активность циклооксигеназы 1 и 2

Исследование влияния ПФК на энзиматическую активность ЦОГ1 и ЦОГ2

проводили с использованием набора COX inhibitor screening assay kit (Cayman Chemicals, USA) в соответствии с инструкцией производителя. Тест-система включает телячью ЦОГ1 и человеческую рекомбинантную ЦОГ2, позволяя тем самым определять активность тестируемых субстанций в отношении обоих ферментов.

В отношении ЦОГ1 ПФК изучали в концентрациях 20, 10, 5 мкг/мл, в отношении ЦОГ2 в концентрациях 25, 20, 15, 10 и 1 мкг/мл. В качестве позитивного контроля для фермента ЦОГ1 использовали селективный ингибитор - SC-560 (Cayman Chemicals, USA) в концентрации 0,1 мкМ. Для ЦОГ2 использовали селективный ингибитор нифлумовую кислоту (Cayman Chemicals, USA) в концентрации 0,1 мкМ. В качестве отрицательного контроля использовали растворитель 5% диметилсульфоксид. В ходе энзиматической реакции циклооксигеназы и арахидоновой кислоты формируется нестабильный продукт PGH2. С помощью иммуноферментного анализа определяли количество простагландина F2α (PGF2α), который образуется после редукции хлоридом олова ($SnCl_2$) нестабильного простагландина PGH2. Оптическую плотность образцов измеряли при длине волны 405 нм на планшетном спектрофотометре xMark (BioRad, США). После снятия оптической плотности вычисляли % ингибирования фермента.

Статистическая обработка результатов

Статистический анализ выполняли с помощью программного обеспечения Статистика 6.0 (StatSoft, США). Вычисление EC50 и аппроксимацию графиков производили при помощи программы ORIGIN 4.1 (OriginLab Corporation, USA).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

Оценка влияния ПФК на энзиматическую активность 5-липооксигеназы

На рисунке 1 приведен график зависимости % ингибирования фермента 5-липооксигеназы от концентрации ПФК.

Ингибитор NDGA в концентрации 15 мкМ проявил ингибирующую активность в отношении 5-ЛОГ на 71%. В минимальной концентрации 1,69 мкг/мл ПФК обладал нулевой ингибирующей активностью. С увеличением концентрации процент ингибирования повышался дозозависимо и выходил на плато на уровне 64% ингибирования. Вычисленное EC50 (50% ингибирующей активности) составило 16,2 мкг/мл.

Оценка влияния ПФК на энзиматическую активность циклооксигеназы-1

Селективный ингибитор SC-560 в конечной концентрации 0,1 мкМ подавлял активность ЦОГ1 на 32%. В концентрациях ПФКа 5, 10 и 20 мкг/мл ингибирования ЦОГ1 обнаружено не было.

Оценка влияния ПФК на энзиматическую активность циклооксигеназы-2

В ходе эксперимента определяли количество простагландина PGF2α, образовавшегося из простагландина H2, продуцируемого в ходе каталитической реакции с участием ЦОГ2, и вычисляли энзи-

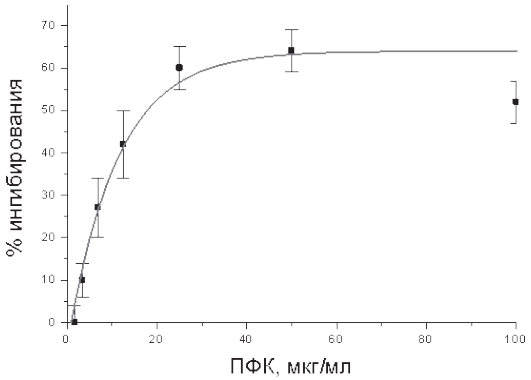

Рис. 1. Ингибирование 5-ЛОГ в зависимости от концентрации ПФК

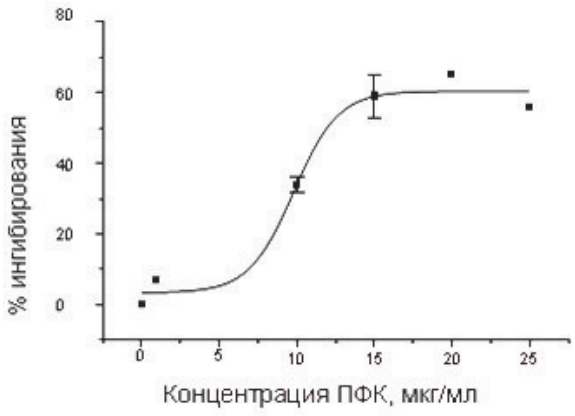

Рис. 2. Ингибирование фермента ЦОГ2 в зависимости от концентрации ПФК

матическую активность фермента ЦОГ2 в исследуемых образцах. Вычисляли процент активности ЦОГ2 в образцах по сравнению с контролем (интактная ЦОГ2). Результаты эксперимента приведены на рисунке 2.

ПФК ингибировал активность фермента ЦОГ2 дозозависимо, при этом полного ингибирования фермента достигнуто не было. Кривая имела сигмоидный вид с выходом на плато на уровне 60% ингибирования в концентрациях 15-25 мкг/мл. По уровнению аппроксимирующей кривой вычисляли ЕС50 (50% ингибирующей активности), равное 9,8 мкг/мл.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Классические НПВС, такие как аспирин, индометацин, диклофенак, ассоциируются с высокой частотой побочных эффектов за счет неселективного угнетения ЦОГ-1. Наиболее часто побочные эффекты классических НПВС развиваются со стороны желудочно-кишечного тракта - гастропатии и желудочно-кишечные расстройства. Это связано с тормозящим действием НПВС на ЦОГ1 в слизистой оболочке и снижением синтеза гастропротективных простагландинов (в частности PGE_2), что приводит к уменьшению секреции слизи, повышению кислотности желудочного содержимого и увеличению проницаемости клеточных мембран [13; 7]. Ингибирование ЦОГ классическими НПВС сдвигает баланс в сторону биосинтеза лейкотриенов, что может приводить к сокращению гладкой мускулатуры и бронхоспазму [9;10].

Перспективы использования двойных ингибиторов 5-ЛОГ и ЦОГ2 обсуждают с конца 90-х годов. Показано, что двойное ингибирование 5-ЛОГ и ЦОГ приводит к усилению и расширению противовоспалительных эффектов, связанных с выработкой основных форм лейкотриенов и простагландинов, а также снижению побочных эффектов [8,9]. В настоящее время двойные ингибиторы наравне с остальными НПВС широко используются для лечения воспалительных заболеваний. К ним относится препарат ликофелон (licofelon), предназначенный для лечения остеоартрита [6].

Результаты проведенного исследования демонстрируют, что пептидно-фосфолипидный комплекс, выделенный из печени трески, ингибировал энзиматическую активность 5-ЛОГ с ЕС50, равной 16,2 мкг/мл, и ЦОГ2 с ЕС50, равной 9,8 мкг/мл. При этом, ЦОГ1 ПФК не ингибировал, являясь, таким образом, двойным селективным ингибитором ферментов 5-ЛОГ и ЦОГ2.

Anti-inflammatory mechanisms of compex derived from the Cod liver. 5-LOX and COX-2 inhibition.

Kryshen K.L., Faustova N.M., Pozharitskaya O.N., Shikov A.N., Makarova M.N., Makarov V.G.

ABSTRACT

The chemical and biological diversity of the marine environment is immeasurable and therefore is an extraordinary resource for the discovery of new drugs. Recent technological and methodologic advances in structure

elucidation, organic synthesis, and biological assay have resulted in the isolation and clinical evaluation of various novel agents with various activities. The aim of the study was to evaluate the inhibitory potential of peptide-phospholipid complex (PPHC) obtained from the cod liver with enzymes of arachidonic acid (AA) cascade. Cyclooxygenase (COX) and lipoxygenase (LOX) are lipid metabolising enzymes that catalyse the oxygenation of polyunsaturated fatty acids, referably AA, to form the prostanoids, which are potent cell-signalling molecules associated with the initiation, maintenance and resolution of inflammatory processes. Using the commercial COX and LOX inhibitor screening assay kits (Cayman Chemicals, USA) it was shown that lipid extract inhibited the COX-2 with IC50 = 9,8 μg/ml and 5 -LOX with IC50 = 16,2 μg/ml. Thus the PPHC is a new natural dual inhibitor of COX-2 and 5-LOX enxymes.

Key words: cyclooxygenase-2, 5-lipoxygenase, ω-3 polyunsaturated fatty acids, cod liver.

ЛИТЕРАТУРА

1. Крышень К.Л., Демченко Д.В., Рыбакова А.В., Дадали В.А., Рыдловская А.В., Пожарицкая О.Н., Макарова М.Н., Шиков А.Н., Макаров В.Г. Оценка противоаллергенных свойств нового полипептидного препарата из печени тресковых // Эксперим. и клин. дерматокосметология. 2012. № 2. С. 38-42.
2. Рыбакова А.В., Крышень К.Л., Соколов В.Д. Изучение противовоспалительной активности нового ветеринарного препарата афлогилекс на модели экспериментального адъювантного артрита // Международный вестник ветеринарии. 2012. №1. С. 39-43.
3. Рыбакова А.В., Демченко Д.В., Макарова М.Н., Пожарицкая О.Н., Шиков А.Н., Макаров В.Г., Забозлаев А.А., Романов М.Г. Применение Афлогилекса для лечения коров с маститами различной этиологии // Ветеринария. 2012. № 1. С. 35-38.
4. Рыбакова А.В., Крышень К.Л., Макарова М.Н., Соколов В.Д. Сравнительная оценка эффективности полипептидного препарата при эндометритах коров // Межд. вестник ветеринарии. 2012. № 4. С. 38-41.
5. Шиков А.Н., Пожарицкая О.Н., Уракова И.Н., Рыбакова А.В., Крышень К.Л., Макаров, В.Г. Новые технологии переработки гидробионтов // Фарм. и мед. биотех. Биотехнология: состояние и перспективы развития. Москва. 2012. С. 385.
6. Alvaro-Gracia J.M. Licofelone--clinical update on a novel LOX/COX inhibitor for the treatment of osteoarthritis // Rheumatology. 2004. Vol.43. p.21-25;
7. Bertolini A. et al. Dual acting anti-inflammatory drugs: a reappraisal pharmacological research // Pharm. Res. 2001. Vol. 44. p.437-450;
8. Celotti F., Laufer S. Anti-inflammatory drugs: new multitarget compounds to face an old problem. The dual inhibition concept // Phar. Res. 2001. Vol.43. p.429-436;
9. Charlier C., Michaux C. Dual inhibition of COX-2 and 5-LOX as a new strategy to provide safer non-steroidal anti-inflammatory drugs // Eur. J. of Med. Chem. 2003. Vol.38. p.645-659;
10. Gilroy D.W. et al. Differential effects of inhibitors of cyclooxygenase in acute inflammation // Eur. J. Pharm. 1998. Vol. 355. p. 211-217.
11. Holgate S.T. et al. Roles of cysteinyl leukotrienes in airway inflammation, smooth muscle function, and remodeling // J. Allergy Clin Immunol. 2003. Vol.111 p.18-34;
12. Funk C.D. Prostaglandins and leukotrienes: advances in eicosanoid biology / Science. 2001. Vol.294. p.1871–1875;
13. Kumar K.A. High-through screening assays for COX-2 and 5-LOX, the targets for inflammatory disorders// In. J. of Biochem. and Bioph. 2011. Vol.48. p.256-261.