

2-й Международный конгресс по вопросам ветеринарной фармакологии, токсикологии и фармации. «Эффективные и безопасные лекарственные средства» Санкт-Петербург.. Государственная Академия Ветеринарной Медицины.. 22-24 мая 2012 г. Стр. 63 – 66.

УДК 619: 615.015.( 13+43+44)

### **Исследование побочных фармакологических (молекулярных) механизмов левамизола.**

Бокарев. А.В.

и/п. «ИммунБиоВет»

**Введение.** В современной фармакологии лекарственную терапию принято разделять на четыре процесса. **1- Фармацевтический процесс**, отражающий способ и механизм поступления препарата в организм пациента. **2- Фармакокинетический процесс** – процесс распространения препарата по организму и его метаболизм. **3- Фармакодинамический процесс**– молекулярный механизм фармакологического действия. **4- Терапевтический процесс**- переход химико-фармакологического действия в соответствующее лечебное или токсическое действие. В клинической практике, врачи редко акцентируют внимание на 2-ом и 3-ем процессах, так как утилитарный подход сводит процедуру лечения к двум проблемам: 1 - каким способом ввести препарат пациенту и, 2 - какой лечебный эффект ожидается получить. Но даже если интересы врача распространяются на фармакодинамику назначаемого лекарственного средства, то чаще этот интерес направлен только на, то единственное фармакологическое (молекулярное) действие препарата, которое непосредственно реализуется в ожидаемый терапевтический результат. Такой упрощенный подход оправдан, когда этиология заболевания известна, а патогенез понятен. Однако, все чаще на первый план выступают полиэтиологические заболевания или сочетанная патология имеющие сложный и не до конца выясненный механизм патогенеза. В этом случае, указанный выше подход к фармакотерапии, при котором организм рассматривается как система способная реагировать на фармпрепарат только одним единственным способом, а лекарственное средство расценивается как химическое вещество со строго детерминированным механизмом действия, оказывается НЕВЕРНЫМ. Следует иметь в виду, что многие препараты имеют более одного молекулярного механизма действия. Т.е. два различных терапевтических или терапевтический и токсический эффекта препарата могут быть обусловлены двумя различными фармакологическими действиями, либо одним, но диаметрально противоположно проявляющимся в различных тканях. Знать эти проявления побочного (**периферического**) действия препаратов очень важно, поскольку они могут иметь важное клиническое или токсическое значение. В контексте выше сказанного актуально рассмотреть такой препарат как левамизол (Лв). В ветеринарной и гуманной медицине Лв широко используется как противоглистный препарат. Основной фармакологический механизм Лв хорошо известен и реализуется через ингибирование ферментов цетилхолинэстераз, сукцинатдегидрогеназы и фумаратредуктазы нематод, что вызывает парализацию гельминтов. В тоже время анонсируются и **периферические** терапевтические свойства Лв, как то: противоревматическая, противовирусная, иммуностимулирующая, противоопухолевая. Однако данные терапевтические свойства Лв до сих пор являются спорными и вокруг них ведутся дискуссии. Причиной этого является то, что фармакологические (молекулярные) механизмы приводящих к возникновению указанных побочных терапевтических эффектов до настоящего времени точно не выяснены. И это осложняет использование данного препарата при выше указанных патологиях имеющих чрезвычайно сложный молекулярный и клеточный механизмы патогенеза. В этом контексте внимание исследователей привлекает уже известный молекулярный механизм действия Лв, который заключается в том, что Лв является ингибитором фермента щелочная фосфатаза (ЩФ), который присутствует практически во всех тканях организма. Причем как в свободной форме в жидкостях организма, так и в мембранно связанной выполняя роль рецептора.

**Цель исследования.** Определить количественные и качественные критерии ингибирующего влияния Лв на различные изоферменты ЩФ собак.

**Методы исследования.** Сыворотку крови больных и здоровых собак, а так же экстракты из здоровых и опухолевых тканей исследовали на активность ЩФ, в отсутствии, и в присутствии

2-й Международный конгресс по вопросам ветеринарной фармакологии, токсикологии и фармации. «Эффективные и безопасные лекарственные средства» Санкт-Петербург.. Государственная Академия Ветеринарной Медицины.. 22-24 мая 2012 г. Стр. 63 – 66.

вии различных доз Лв. Параллельно, ЩФ тех же образцов биологических жидкостей проверяли на устойчивость к нагреванию и преципитации с лектином из зародыша пшеницы (ЛЗП).

**Результаты, обсуждение, выводы.** В экспериментах *in vitro* определили, что Лв в концентрации  $10^{-5}$ М (2,41мг/л) на 22-23% подавляет активность печеночного изофермента ЩФ (пчЩФ) и костного изофермента ЩФ (кЩФ), имманентно присутствующих в сыворотке крови собак. 90% активности данных изоферментов подавлялось при концентрации Лв  $3,3 \times 10^{-4}$ М (79,33мг/л). Активность кортикостероид индуцированного изофермента ЩФ (ктЩФ) подавлялась только на 13% и 16% при указанных дозах Лв, соответственно. Варианты ЩФ экстрагированные из нормальных и опухолевых тканей, выявляли различную устойчивость к ингибированию. ЩФ экстрагированная из тканей придатка семенника, почки, растущей кости, печени ингибировались Лв так же как и пчЩФ и кЩФ. Аналогичную чувствительность к ингибитору показали варианты ЩФ экстрагированные из тканей опухолей молочной железы, кости, кожи, полости и придаточных пазух носа, соединительной ткани. Чувствительность ЩФ перечисленных опухолей к ингибирующему действию левамизола позволяет сделать два допущения. *1 – если рост данных опухолей коррелирует с активностью ЩФ, то Лв может быть эффективен в качестве дополнительного лекарственного средства при проведении цитотоксической химиотерапии.* (В США его используют в совокупности с фтороурацилом при лечении рака толстой кишки). *2 – если опухоли содержащие ЩФ чувствительную к Лв лечатся препаратом циклофосфан (Цф), то одновременное применение Лв должно быть противопоказано, так как считается, что переход Цф в свой активный метаболит осуществляется под действием цитоплазматических фосфатаз.* Исследования чувствительности к Лв ЩФ экстрагированной из тканей тонкого кишечника (киЩФ) показали, что она как и ктЩФ устойчива к ингибированию. В этом свойства собачей киЩФ сходны с киЩФ других млекопитающих. В то же время не удалось выявить устойчивость к ингибированию левамизолом (которая имеет место у человека) у ЩФ экстрагированной из плацент (плЩФ). Собачья плЩФ выявила такую же чувствительность к Лв и тепловой инактивации, а так же устойчивость к фенилаланину, как и пчЩФ, кЩФ, почЩФ. ЩФ экстрагированная из лейкоцитов крови собак была чувствительна к ингибирующему влиянию Лв как и пчЩФ, кЩФ, почЩФ. В то же время было отмечено, что *величина активности ЩФ лейкоцитов коррелируют с общей активностью ЩФ в сыворотке крови. Из чего можно сделать вывод, что, по крайней мере часть активности ЩФ лейкоцитов, обусловлена ферментом пиноцитированным и жидкой части крови.* Используя полученные данные по влиянию Лв на ЩФ лейкоцитов крови, сложно построить внутренне непротиворечивую модель фармакологического (молекулярного) механизма отвечающего, одновременно, и за противоревматическое и за иммуностимулирующее действие Лв, учитывая, что в клинической практике лечебное действие при ревматизме оказывают иммунодепрессанты. В специальной литературе, опубликовано много исследований проведенных как *in vivo*, так и *in vitro* представляющих диаметрально противоположный результат воздействия Лв на иммунные реакции и на исходы болезней. На наш взгляд *причина такого неоднозначного терапевтического действия Лв может быть обусловлена тем, что Лв демонстрирует стабильную зависимость процента ингибирования от дозы препарата. И окончательная активность фермента, зависит от ее исходного уровня, а не только от дозы ингибитора. И если побочный терапевтический эффект запускается путем ингибирования изофермента ЩФ до определенного уровня, то он должен зависеть от его исходной активности в организме. Из чего следует, что для достижения требуемого терапевтического эффекта, доза Лв должна подбираться индивидуально в соответствии с исходной активностью фермента и требуемому % подавления.*

2-й Международный конгресс по вопросам ветеринарной фармакологии, токсикологии и фармации. «Эффективные и безопасные лекарственные средства» Санкт-Петербург.. Государственная Академия Ветеринарной Медицины.. 22-24 мая 2012 г. Стр. 63 – 66.

**The study of non-core mechanisms of pharmacological action of levamisole.**

Bokarev A.V.

Private research center "ImmunBioVet"

Levamisole can cause anti-inflammatory and antitumor effect by inhibiting the enzyme alkaline phosphatase.