

ISSN 1814-6023 (Print)

ISSN 2524-2350 (Online)

УДК [616.276+615.212]:547.466

<https://doi.org/10.29235/1814-6023-2021-18-2-220-227>

Поступила в редакцию 07.07.2020

Received 07.07.2020

А. В. Волчек, Б. В. Дубовик

Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Республика Беларусь

ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ СВОЙСТВА КОМБИНАЦИИ МЕЛОКСИКАМА И N-АЦЕТИЛ-L-ПРОЛИНА

Аннотация. На модели каррагенинового отека лапы у мышей изучены противовоспалительные свойства комбинации мелоксикама и атипичного противовоспалительного средства N-ацетил-L-пролина (Гроцепрол®) при внутривентральном введении. Рассчитанные методом регрессионного анализа среднеэффективные дозы N-ацетил-L-пролина и мелоксикама составили 414 и 2,85 мг/кг соответственно. При сочетанном применении этих соединений в соотношении 40:1 их активность существенно возросла, ED₅₀ мелоксикама снизилась до 1 мг/кг, а аналогичный показатель N-ацетил-L-пролина составил 43 мг/кг. Такая же тенденция наблюдалась и при другом массовом соотношении данных компонентов – 20:1. Анализ фармакодинамики комбинации препаратов по методике T. Chou показал аддитивный тип их взаимодействия, характерный для соединений с различными молекулярными мишенями. Установлено, что комбинаторные сочетания N-ацетил-L-пролина и мелоксикама в массовых соотношениях 40:1 и 20:1 демонстрируют синергизм, что позволяет снижать дозы компонентов в 2,7–9,6 раза.

Взаимное усиление противовоспалительной эффективности НПВС N-ацетил-L-пролина и мелоксикама при их сочетанном применении по сравнению с их использованием индивидуально позволяет уменьшить дозу каждого из компонентов композиции, что минимизирует побочные эффекты и токсические риски и обосновывает приемлемость практического применения этой синергичной комбинации.

Ключевые слова: N-ацетил-L-пролин, мелоксикам, нестероидное противовоспалительное средство, каррагениновое воспаление

Для цитирования: Волчек, А. В. Противовоспалительные свойства комбинации мелоксикама и N-ацетил-L-пролина / А. В. Волчек, Б. В. Дубовик // Вес. Нац. акад. навук Беларусі. Сер. мед. навук. – 2021. – Т. 18, № 2. – С. 220–227. <https://doi.org/10.29235/1814-6023-2021-18-2-220-227>

Aliaksandr U. Vauchok, Barys V. Dubovik

Belarusian State Medical University, Minsk, Republic of Belarus

ANTI-INFLAMMATORY PROPERTIES OF THE COMBINATION OF MELOXICAM AND N-ACETYL-L-PROLINE

Abstract. The anti-inflammatory properties of the combination of meloxicam and atypical NSAID N-acetyl-L-proline (Groceprol®) after intragastric administration in a model of carrageenan paw edema in mice were studied. The average effective dose of N-acetyl-L-proline calculated by the regression analysis method in this model was 414 mg/kg, and the average effective dose of meloxicam was 2.85 mg/kg. In the combination in a ratio of 40:1, the activity of the compounds increases significantly, the ED₅₀ of meloxicam decreases to 1 mg/kg, a similar value of N-acetyl-L-proline becomes 43 mg/kg. The same trend was also observed with another mass ratio of components of 20:1. The analysis of the pharmacodynamics of the combination of drugs according to the T. Chou method showed an additive type of interaction, typical for compounds with different mechanisms of primary action. It was established that a combination of N-acetyl-L-proline and meloxicam in the weight ratios of 40:1 and 20:1 demonstrate synergism, allowing to reduce the dose of the components in 2.7–9.6 times as compared with the effect of the drugs individually.

The results of the study are the experimental justification for the use of anti-inflammatory synergistic combination of N-acetyl-L-proline and meloxicam.

Keywords: N-acetyl-L-proline, meloxicam, non-steroidal anti-inflammatory drug, carrageenan induced paw edema

For citation: Vauchok A. U., Dubovik B. V. Anti-inflammatory properties of the combination of meloxicam and N-acetyl-L-proline. *Vesti Natsyonal'noi akademii navuk Belarusi. Seriya meditsinskikh navuk = Proceedings of the National Academy of Sciences of Belarus. Medical series*, 2021, vol. 18, no. 2, pp. 220–227 (in Russian). <https://doi.org/10.29235/1814-6023-2021-18-2-220-227>

Введение. Противовоспалительные средства широко применяются в современной медицине для лечения воспалительного синдрома при таких патологических состояниях, как системные заболевания соединительной ткани, болезни костно-суставной и мышечной систем, травмы и локальные повреждения тканей. Стратегия лечения воспаления включает подавление воспалительного отека, анальгезию, а также модификацию отдаленных последствий.

В качестве агентов, уменьшающих отек тканей и боль при воспалении, используют преимущественно две группы лекарств: нестероидные противовоспалительные средства (НПВС) и глюкокортикостероиды (ГКС).

Эффективность ГКС чрезвычайно высока, но их широкое применение ограничено вследствие риска развития таких тяжелых и инвалидизирующих побочных эффектов, как угрожающее жизни угнетение гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы, артериальная гипертензия, стероидные гастропатии и миопатии, психозы, остеопороз и асептический некроз кости. Следует отметить, что ГКС при воспалении оказывают лишь паллиативный эффект, обусловленный их противовоспалительным и иммуносупрессивным действием, при этом их применение не останавливает, а усугубляет деструкцию соединительной ткани, замедляя заживление ран.

Наибольшее распространение получили НПВС. Эти лекарственные средства назначают для облегчения симптомов при остеоартрозе, ревматоидном артрите, воспалительных артропатиях, а также при легких и среднетяжелых травмах опорно-двигательного аппарата в спортивной медицине. Их противовоспалительное действие обусловлено ингибированием синтеза инфламмагенных простагландинов (ПГ). Однако изучение роли различных медиаторов при воспалении показало, что в зависимости от причины, вызвавшей патологический процесс, вклад ПГ при острой фазе воспалительного отека колеблется от 20 до 70 % [1]. Соответственно, в зависимости от заболевания, при котором используются НПВС, их противоотечная эффективность различна, а полная ингибция отека с помощью одного препарата, влияющего на ПГ, практически не достижима.

Таким образом, для ингибиторов циклооксигеназы (ЦОГ) характерен насыщающий тип зависимости доза–эффект, в результате чего их противовоспалительный эффект ограничен определенным пределом, выше которого он не может возрасти даже при увеличении дозы препарата. Этот предел нельзя повысить и путем совместного применения нескольких НПВС – ингибиторов ЦОГ. Поэтому определенный интерес представляет поиск средств, которые влияют на другие медиаторы острой фазы воспаления и могут быть использованы как индивидуально, так и в комбинации с НПВС.

Важной стратегической целью при лечении воспалительных заболеваний является модификация исхода болезни. ГКС и НПВС, обладая противовоспалительной активностью, не останавливают деградацию соединительной ткани при воспалении, а многие из них, например ГКС, индометацин, даже усиливают ее. В связи с этим для управления дегенеративным процессом представляется перспективным использование индукторов репарации, таких как производные L-пролина. Имеются сведения о их значительном репаративном потенциале [2–4], а также о их способности подавлять клеточную инфильтрацию и продукцию активных форм кислорода макрофагами при воспалении, ингибировать инфламмагенную деструкцию тканей [5–7]. При этом производные L-пролина лишены характерных для НПВС, ингибиторов ЦОГ, жаропонижающих и гастропротективных свойств [8, 9]. По нашим данным, в ряду гидроксид- и аминопроизводных L-пролина наибольшей противовоспалительной активностью обладает N-ацетил-L-пролин [10].

Цель работы – изучение противовоспалительных свойств комбинации N-ацетил-L-пролина и малотоксичного нестероидного противовоспалительного средства мелоксикама.

Материалы и методы исследования. Исследование проведено в условиях экспериментальной лаборатории научно-исследовательской части Белорусского государственного медицинского университета в соответствии с нормами биомедицинской этики и правилами гуманного обращения с животными, с соблюдением требований Европейской конвенции 86/609 ЕЕС. Противовоспалительную активность мелоксикама, N-ацетил-L-пролина и их комбинаций исследовали на 100 мышах-самцах линии C57Bl/6 массой 30–36 г на модели острого каррагининового отека, воспроизводящего экссудативно-клеточную фазу воспалительной реакции. Лямбда-каррагинин – ионогенный полисахарид, модельный флогогенный агент, широко используемый в экспериментальной медицине для скрининга и изучения противовоспалительных средств. Субплантарное введение каррагинина вызывает у мышей выраженную воспалительную реакцию, характеризующуюся трехфазной динамикой течения. Первая фаза (нарастания отека) занимает около 2 ч после инъекции флогогена, вторая (плато) – примерно 2, третья (регрессии отека) – 8 ч, завершаясь обычно восстановлением исходных параметров конечности. Молекулярный механизм воспаления после введения в ткани геля каррагинина включает: индукцию ИЛ-8; активацию NFκB

посредством толл-подобных рецепторов типов 4 и 6 и активных форм кислорода; наработку ПГ Е2. Цитокины ИЛ-6 и ФНО- α не принимают участия в инициации каррагенинового воспаления [11]. В работе использовали субстанцию N-ацетил-L-пролина, предоставленную Институтом физико-органической химии НАН Беларуси, мелоксикам производства «Берингер Ингельхайм» (Испания) и ирритант лямбда-каррагенин, приобретенный в Sigma Aldrich (США).

Препараты в виде суспензий вводили с помощью жесткого зонда интрагастрально в объеме 0,1 мл на 10 г массы тела животного. В качестве суспензионной среды использовали 1 %-ный крахмальный гель, контрольные животные получали эквивалентный объем растворителя. Опытные и контрольные группы животных (по 10 мышей) формировали методом рандомизации по массе тела в качестве основного признака. Острое воспаление вызывали путем введения 1 %-ного водного раствора лямбда-каррагенина по 0,03 мл под плантарный апоневроз задней правой лапы. Воспалительную реакцию оценивали по величине отека стопы через 1, 2, 3, 4, 5 и 24 ч после инъекции флогогена. Толщину стопы измеряли с помощью микрометрического устройства с точностью до 0,01 мм в условиях постоянного давления. Величину отека выражали в миллиметрах.

За 30 мин до индукции воспаления животным интрагастрально вводили мелоксикам в дозах 2,5 и 5 мг/кг и N-ацетил-L-пролин в дозах 100, 200 и 400 мг/кг на 1 %-ном крахмальном геле в объеме 0,1 мл/10 г массы тела. Комбинаторные сочетания N-ацетил-L-пролина и мелоксикама исследовали в соотношениях 40:1 и 20:1 (уровни пороговых и субпороговых противовоспалительных доз компонентов – 50 + 1,25 и 100 + 2,5 мг/кг; 25 + 1,25 и 50 + 2,5 мг/кг соответственно). Противовоспалительный эффект соединений оценивали по индексам ингибирования (I) различных фаз воспалительной реакции в сравнении с плацебо и рассчитывали по формуле $I = 100(S_d - S_p)/S_p$, где S_d и S_p – средние значения площадей под кинетическими кривыми отека лапы соответственно для групп, получавших испытываемые препараты или плацебо. Значения S_d и S_p определяли путем суммирования площадей трапеций под кривыми в координатах время–эффект.

Полученные данные обрабатывали с помощью параметрических и непараметрических критериев вариационной статистики. Различия между группами считали достоверными при $p < 0,05$.

Анализ фармакодинамического взаимодействия препаратов выполнен по методике Т. Chou [12] посредством специально разработанного интерактивного алгоритма с использованием вычислительных возможностей компьютерной программы Microsoft Excel. Методом регрессионного анализа определяли эффективные дозы (ED16–ED84) индивидуальных субстанций и их комбинаторного сочетания. Уравнение регрессии считали качественным при ошибке аппроксимации данных менее 15 %.

Результат взаимодействия оценивали по значению комбинаторного индекса (CI):

$$CI = \sum_{j=1}^n \frac{(D)_j}{(D_x)_j},$$

где $(D)_j$ – доза агента, оказывающая эффект определенной силы при комбинированном применении; $(D_x)_j$ – доза агента, оказывающая аналогичный эффект при индивидуальном применении.

Значения CI трактовали в соответствии со шкалой Chou–Talalay: $CI < 0,10$ – очень сильный синергизм; $CI = 0,10–0,30$ – сильный синергизм; $CI = 0,30–0,70$ – синергизм; $CI = 0,70–0,85$ – умеренный синергизм; $CI = 0,85–0,90$ – слабый синергизм; $CI = 0,90–1,10$ – аддитивный эффект; $CI = 1,10–1,20$ – слабый антагонизм; $CI = 1,20–1,45$ – умеренный антагонизм; $CI = 1,45–3,30$ – антагонизм; $CI = 3,30–10,0$ – сильный антагонизм; $CI > 10$ – очень сильный антагонизм.

Индекс снижения дозы (DRI) компонентов комбинации рассчитывали по формуле $DRI_j = (D_x)_j/(D)_j$.

Значение DRI показывает, во сколько раз можно снизить дозу каждого компонента в синергичной комбинации для достижения эффекта, сопоставимого с индивидуальным действием компонента. Результаты представляли графически в виде рассчитанной с помощью регрессионного анализа зависимости доза–эффект индивидуальных субстанций и их комбинации, распределений CI –эффект и DRI –эффект.

Результаты и их обсуждение. Действие мелоксикама, N-ацетил-L-пролина и их комбинации на динамику острого каррагенинового воспаления лапы у мышей представлено в табл. 1, 2, на рис. 1–3.

Таблица 1. Влияние мелоксикама, N-ацетил-L-пролина и их комбинаций в соотношениях 20:1 и 40:1 на динамику острого каррагенинового воспаления лапы у мышей ($n = 10$) ($M \pm m$)Table 1. The effect of meloxicam, N-acetyl-L-proline and their combinations in ratios 20:1 and 40:1 on the dynamics of acute carrageenan inflammation of the mice paw ($n = 10$) ($M \pm m$)

Субстанция	Дозы и их соотношение, мг/кг	Увеличение отека стопы, мм					
		через 1 ч	через 2 ч	через 3 ч	через 4 ч	через 5 ч	через 24 ч
Плацебо	–	1,21 ± 0,08	1,22 ± 0,06	1,39 ± 0,05	1,30 ± 0,05	0,93 ± 0,06	0,60 ± 0,07
Мелоксикам	2,5	0,61 ± 0,06*	0,93 ± 0,10*	0,92 ± 0,08*	0,93 ± 0,09*	0,81 ± 0,10	0,55 ± 0,07
	5	0,61 ± 0,05*	0,57 ± 0,05*	0,57 ± 0,06*	0,51 ± 0,04*	0,43 ± 0,03*	0,34 ± 0,02*
N-ацетил-L-пролин	100	0,84 ± 0,04	1,15 ± 0,06	1,19 ± 0,07	1,11 ± 0,07	0,92 ± 0,06	0,51 ± 0,07
	200	0,66 ± 0,09*	0,89 ± 0,10*	0,97 ± 0,10*	0,92 ± 0,09*	0,92 ± 0,09	0,29 ± 0,07
	400	0,56 ± 0,07*	0,75 ± 0,07*	0,99 ± 0,06*	0,83 ± 0,08*	0,65 ± 0,07*	0,53 ± 0,07
Комбинация N-ацетил-L-пролина и мелоксикама в соотношении 20:1	25:1,25	0,76 ± 0,06*	0,72 ± 0,05*	0,79 ± 0,07*	0,77 ± 0,07*	0,57 ± 0,05*	0,41 ± 0,02*
	50:2,5	0,76 ± 0,05*	0,85 ± 0,06*	0,78 ± 0,04*	0,66 ± 0,03*	0,55 ± 0,02*	0,37 ± 0,02*
Комбинация N-ацетил-L-пролина и мелоксикама в соотношении 40:1	50:1,5	0,81 ± 0,04*	0,83 ± 0,04*	0,75 ± 0,04*	0,69 ± 0,06*	0,49 ± 0,03*	0,29 ± 0,02*
	100:2,5	0,57 ± 0,05*	0,63 ± 0,03*	0,64 ± 0,04*	0,58 ± 0,05*	0,39 ± 0,03*	0,28 ± 0,02*

Примечание. * – $p < 0,05$ в сравнении с плацебо.

Таблица 2. Индексы ингибирования (%) в различные фазы каррагенинового воспаления лапы у мышей ($n = 10$) после введения N-ацетил-L-пролина, мелоксикама и их комбинаций в соотношениях 20:1 и 40:1 ($M \pm m$)Table 2. Inhibition indices (%) of various phases of paw carrageenan inflammation in mice ($n = 10$) after administration of N-acetyl-L-proline, meloxicam and their combinations in ratios 20:1 and 40:1 ($M \pm m$)

Субстанция	Дозы и их соотношение, мг/кг	Фазы воспалительного отека		
		0–2 ч	2–5 ч	0–5 ч
Мелоксикам	2,5	41,1 ± 8,05*†	28,1 ± 7,02*†	32,4 ± 6,71*†
	5	50,7 ± 6,81*†	58,3 ± 4,34*†‡	55,8 ± 4,51*†‡
N-ацетил-L-пролин	400	48,5 ± 7,79*†	33,2 ± 5,64*†	38,2 ± 5,73*†
	200	39,6 ± 7,30*†	26,2 ± 7,16*†	30,6 ± 6,34*†
	100	22,4 ± 6,04*	11,7 ± 4,97	15,2 ± 4,71*
Комбинация N-ацетил-L-пролина и мелоксикама в соотношении 20:1	25:1,25	39,0 ± 6,71*†	41,9 ± 5,36*†	40,9 ± 5,32*†
	50:2,5	35,1 ± 6,35*†	43,3 ± 3,40*†	40,6 ± 3,67*†
Комбинация N-ацетил-L-пролина и мелоксикама в соотношении 40:1	50:1,5	33,0 ± 5,79*	44,5 ± 4,20*†‡	40,8 ± 3,88*†
	100:2,5	51,5 ± 6,33*†‡	54,2 ± 3,82*†‡	53,3 ± 3,70*†‡

Примечание. Достоверность различий ($p < 0,05$): * – в сравнении с плацебо; † – в сравнении с N-ацетил-L-пролином в дозе 100 мг/кг; ‡ – в сравнении с мелоксикамом в дозе 2,5 мг/кг.

Мелоксикам при индивидуальном применении в дозах 2,5 и 5 мг/кг в различные фазы острой воспалительной реакции угнетал отечную реакцию на флоген на 40–50 %, а его расчетная ED₅₀ по противовоспалительному эффекту составила 2,85 мг/кг. Линии регрессии доза–эффект мелоксикама в лог-нормальных координатах представлены на рис. 4.

N-ацетил-L-пролин, испытанный на каррагениновой модели воспаления лапы у мышей в диапазоне доз от 100 до 400 мг/кг, оказывал дозозависимое противовоспалительное действие, которое при дозах 200 и 400 мг/кг приближалось к эффекту мелоксикама в дозе 2,5 мг/кг. Регрессионный анализ показал дозозависимый характер изменения величины воспалительного отека у мышей, получавших N-ацетил-L-пролин (рис. 4). При высоком уровне качества аппроксимации данных (точность более 95 %) расчетная ED₅₀ N-ацетил-L-пролина по противовоспалительному эффекту составила 414 мг/кг.

Комбинации N-ацетил-L-пролина и мелоксикама в массовом соотношении 40:1 (50 мг/кг N-ацетил-L-пролина + 1,25 мг/кг мелоксикама и 100 мг/кг N-ацетил-L-пролина + 2,5 мг/кг мелоксикама) статистически достоверно в сравнении с группой контроля подавляли острую фазу каррагенинового отека лапы, индексы ингибирования составили соответственно 41 ± 2,6 и 53 ± 2,1 %.

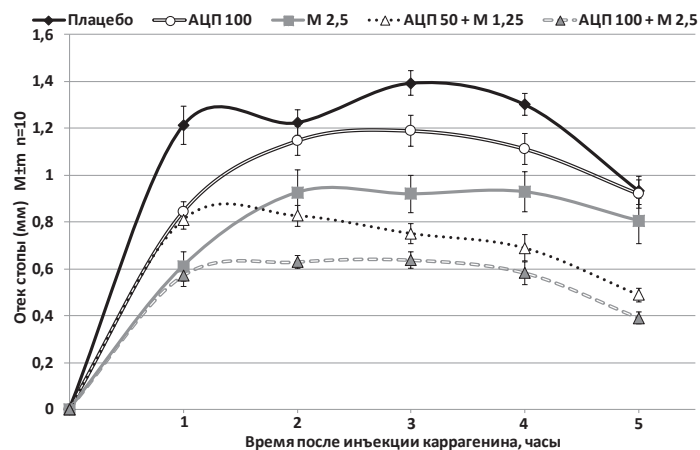


Рис. 1. Влияние мелоксикама (М), N-ацетил-L-пролина (АЦП) и их комбинации в соотношении 40:1 на динамику острого каррагенинового воспаления лапы у мышей (по данным табл. 1)

Fig. 1. The effect of meloxicam, N-acetyl-L-proline and their combination in a ratio of 40:1 on the dynamics of acute carrageenan inflammation of the mice paws (according to Tab. 1)

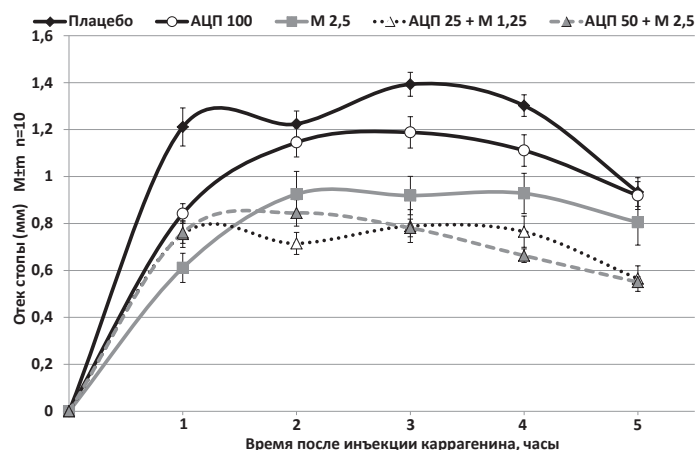


Рис. 2. Влияние мелоксикама (М), N-ацетил-L-пролина (АЦП) и их комбинации в соотношении 20:1 на динамику острого каррагенинового воспаления лапы у мышей (по данным табл. 1)

Fig. 2. The effect of meloxicam, N-acetyl-L-proline and their combination in a ratio of 20:1 on the dynamics of acute carrageenan inflammation of the mice paws (according to Tab. 1)

Результат действия комбинаций значительно превышал индивидуальные эффекты компонентов в аналогичных дозах ($p < 0,05$ по критерию Ньюмана–Кеулса). Кривые регрессии противовоспалительного эффекта N-ацетил-L-пролина и мелоксикама в составе комбинаторного сочетания в соотношении 40:1, полученные путем аппроксимации данных, представлены на рис. 4.

Анализ результатов взаимодействия N-ацетил-L-пролина и мелоксикама по T. Chou показал, что в диапазоне ED16–ED84 индекс снижения дозы (*DRI*) мелоксикама составил 4,5–1,1 (рис. 5), а ED50 препарата в комбинации в 2,7 раза меньше, чем при индивидуальном применении. Среднеэффективная противовоспалительная доза N-ацетил-L-пролина в комбинаторном сочетании с мелоксикамом может быть снижена примерно в 9,6 раза по сравнению с индивидуальным действием препарата. В диапазоне эффективных доз ED16–ED84 *DRI* N-ацетил-L-пролина снижался с 12,4 до 7,4.

Комбинаторный индекс (*CI*) сочетания препаратов представлен на рис. 5. Во всем диапазоне регрессионных кривых доза–эффект комбинация демонстрирует однонаправленный характер взаимодействия. Показатель *CI* сочетания N-ацетил-L-пролина и мелоксикама в соотношении 40:1 находится в диапазоне 0,24–1,04, что в соответствии с принципами комбинаторной фармакологии [12] может быть охарактеризовано как синергизм от сильного к умеренному. Среднеэффективные дозы комбинации проявляют синергичное взаимодействие (*CI* составляет 0,48).

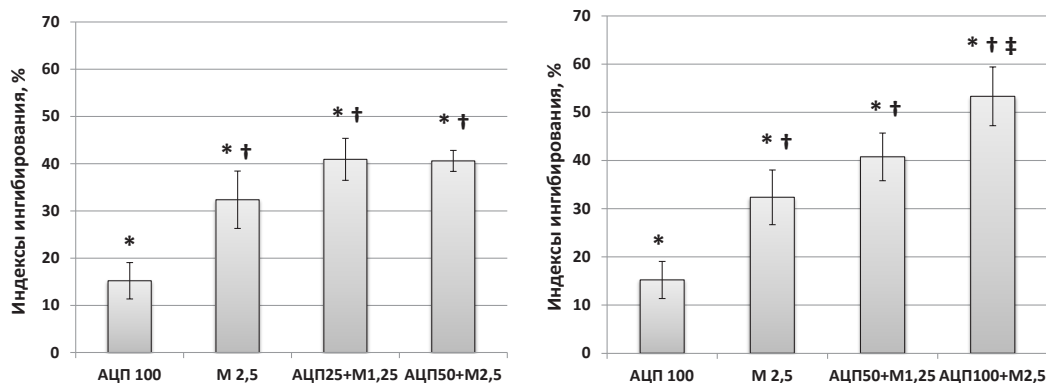


Рис. 3. Индексы ингибирования острой фазы воспалительной реакции на каррагенин у мышей за 5 ч наблюдения после введения N-ацетил-L-пролина (АЦП) в дозе 100 мг/кг, мелоксикама (М) 2,5 мг/кг и их комбинаций (по данным табл. 2), стандартная ошибка; различия достоверны ($p < 0,05$) в сравнении с плацебо (*), N-ацетил-L-пролином в дозе 100 мг/кг (†), мелоксикамом в дозе 2,5 мг/кг (‡)

Fig. 3. Inhibition indices of the acute phase of the inflammatory response to carrageenan in mice for a 5-hour observation period after administration of N-acetyl-L-proline, meloxicam, and their combinations (according to Tab. 2); $M \pm m$; differences are significant ($p < 0.05$) in comparison with placebo (*), N-acetyl-L-proline at a dose of 100 mg/kg (†), meloxicam at a dose of 2.5 mg/kg (‡)

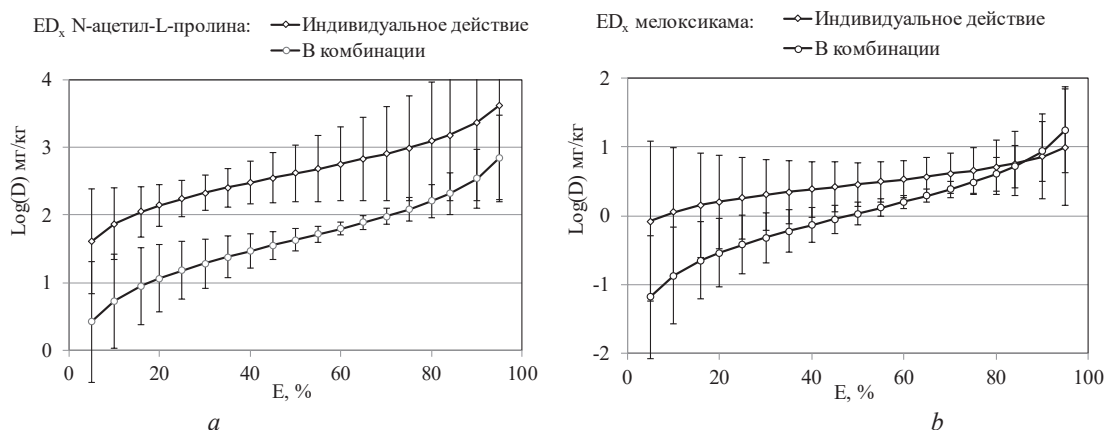


Рис. 4. Кривые регрессии доза–противовоспалительный эффект при индивидуальном действии N-ацетил-L-пролина (а), мелоксикама (б) и в составе комбинаторного сочетания в соотношении 40:1 на модели острого каррагенинового воспаления лапы у мышей (показаны 95 %-ные доверительные интервалы)

Fig. 4. Regression curves of the dose-inflammatory effect in the individual action of N-acetyl-L-proline (a), meloxicam (b) and as part of the combination in the ratio of 40:1 on the carrageenan acute paw inflammation in mice (95 % confidence intervals)

При комбинации N-ацетил-L-пролина и мелоксикама в пороговых и субпороговых противовоспалительных дозах 25 + 1,25 и 50 + 2,5 мг/кг индексы ингибирования острой фазы воспалительного отека составили $41 \pm 4,5$ и $41 \pm 2,2$ % соответственно (см. табл. 1, 2, рис. 2, 3), что статистически значимо отличается от эффектов плацебо. Математический анализ результатов совместного действия мелоксикама и N-ацетил-L-пролина в соотношении 1:20 показал, что благодаря аддитивному характеру взаимодействия компонентов комбинации ED₅₀ N-ацетил-L-пролина в составе комбинаторного сочетания дозы в 16 раз меньше, чем при индивидуальном применении, а ED₅₀ мелоксикама в комбинации – в 2,3 раза меньше. Величина CI сочетания N-ацетил-L-пролина и мелоксикама в соотношении 20:1 составила 0,50, что соответствует фармакологическому синергизму.

Таким образом, результаты изучения противовоспалительных свойств комбинации N-ацетил-L-пролина и мелоксикама в сочетаниях 20:1 и 40:1 показали аддитивный характер взаимодействия компонентов. В нашем исследовании препараты демонстрировали умеренный и сильный фармакологический синергизм. Полученные данные, с одной стороны, имеют ценность в качестве

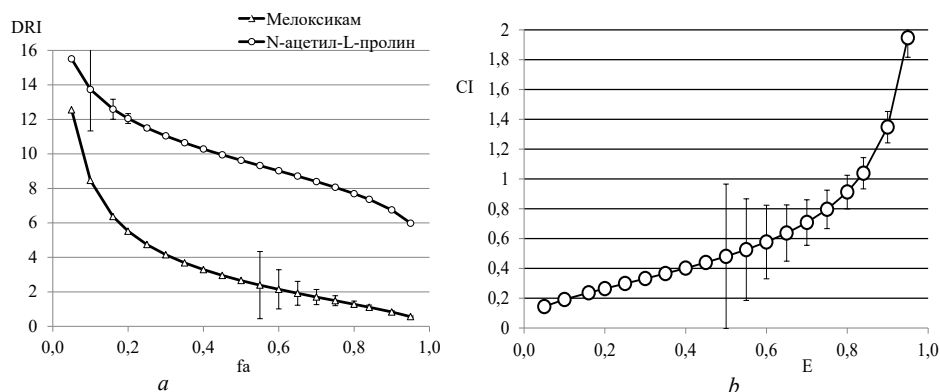


Рис. 5. Индекс снижения противовоспалительной дозы (*DRI*) N-ацетил-L-пролина и мелоксикама в комбинации 40:1 (*a*) и комбинаторный индекс (*CI*) N-ацетил-L-пролина и мелоксикама в комбинации 40:1 (*b*) на модели острого каррагенинового воспаления лапы у мышей. *DRI* показывает, во сколько раз может быть снижена доза каждого компонента в синергичной комбинации для достижения эффекта, сопоставимого с индивидуальным действием препаратов (показаны 95 %-ные доверительные интервалы)

Fig. 5. Anti-inflammatory dose reduction index (*DRI*) of N-acetyl-L-proline and meloxicam in the combination in the ratio of 40:1 (*a*) and combinatorial index (*CI*) of N-acetyl-L-proline and meloxicam in the combination in the ratio of 40:1 (*b*) in acute carrageenan inflammation of the paw in mice. *DRI* shows how many times the dose of each component in a synergistic combination can be reduced to achieve an effect comparable to the individual effect of the drugs (95 % confidence intervals)

экспериментального обоснования приемлемости практического использования синергичной комбинации мелоксикама и N-ацетил-L-пролина. Другим важным результатом работы является анализ самого характера фармакологического взаимодействия атипичного НПВС N-ацетил-L-пролина и классического НПВС мелоксикама. Нетипичность N-ацетил-L-пролина как противовоспалительного средства заключается в уникальном спектре его фармакологических свойств, в первую очередь в отсутствии у препарата жаропонижающего и гастропатического эффектов [8, 9]. Ранее это позволило нам выдвинуть гипотезу о том, что механизм противовоспалительного и анальгетического действия N-ацетил-L-пролина не связан с ингибированием ЦОГ [9]. Данное предположение хорошо согласуется с результатами фармакологического взаимодействия N-ацетил-L-пролина с мелоксикамом на модели острого каррагенинового воспаления. Подобный аддитивный характер сочетанного действия компонентов комбинации, проявляющийся фармакологическим синергизмом от умеренного до сильного, возможен только при одновременном выполнении ряда условий – когда препараты (в данном случае N-ацетил-L-пролин и ингибитор ЦОГ-2 мелоксикам) имеют разные фармакодинамические мишени, не перекрывающийся соединением-конкурентом каскад амплификации сигнала и единый результат действия. В настоящем исследовании на примере фармакологического взаимодействия N-ацетил-L-пролина с мелоксикамом убедительно показана различная природа противовоспалительных эффектов субстанций.

Заключение. На модели острого каррагенинового воспаления лапы у мышей показано, что N-ацетил-L-пролин и мелоксикам в комбинаторных сочетаниях 20:1 и 40:1 обладают значительной противовоспалительной активностью. Эффект комбинации превышает индивидуальное действие аналогичных доз компонентов. Это имеет важное практическое значение, поскольку позволяет за счет уменьшения доз мелоксикама и N-ацетил-L-пролина минимизировать побочные эффекты и токсические риски.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Список использованных источников

1. Rainsford, K. D. Aspirin and related drugs / K. D. Rainsford. – London : Taylor and Francis, 2004. – 800 p.
2. A proline-rich polypeptide complex (PRP) isolated from ovine colostrum. Modulation of H₂O₂ and cytokine induction in human leukocytes / A. Zabłocka [et al.] // Int. Immunopharmacol. – 2007. – Vol. 7, N 7. – P. 981–988. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2007.02.012>
3. Oxaceprol, an atypical inhibitor of inflammation and joint damage / M. Ionac [et al.] // Pharmacol. Res. – 1996. – Vol. 33, N 6. – P. 367–373. <https://doi.org/10.1006/phrs.1996.0051>

4. Parnham, M. J. Antirheumatic agents and leukocyte recruitment. New light on the mechanism of action of oxaceprol / M. J. Parnham // *Biochem. Pharmacol.* – 1999. – Vol. 58, N 2. – P. 209–215. [https://doi.org/10.1016/s0006-2952\(99\)00056-8](https://doi.org/10.1016/s0006-2952(99)00056-8)
5. Effect of oxaceprol on the synthesis and degradation *in vitro* of proteoglycans and proteins by calf articular cartilage explants / H. Riera [et al.] // *Rev. Rheum. Mal. Osteoartic.* – 1990. – Vol. 57, N 7–8. – P. 579–583.
6. Harris, A. Effects of oxaceprol on the microcirculation in ischemia/reperfusion injury / A. Harris, A. Schropp, K. Messmer // *Eur. J. Med. Res.* – 1998. – Vol. 3, N 4. – P. 182–188.
7. Бизунок, Н. А. Производные аминокислот – потенциальные модификаторы клеточной продукции оксидантов / Н. А. Бизунок // *Рецепт.* – 2006. – № 3. – С. 28–32.
8. Волчек, А. В. Влияние атипичного НПВС N-ацетил L-пролина на пирогеналовую лихорадку / А. В. Волчек, Б. В. Дубовик // *Рецепт.* – 2008. – № 2. – С. 49–54.
9. Оценка ульцерогенного потенциала Оцепрола – НПВС из класса производных пролина / А. В. Волчек [и др.] // *Медико-социальная экология личности: состояние и перспективы : материалы междунар. конф., Минск, 4–5 апр. 2003 г. / отв. ред. Е. Н. Смирнова.* – Минск, 2003. – С. 143–144.
10. Волчек, А. В. Изыскание противовоспалительных агентов среди производных пролина / А. В. Волчек, М. Б. Боква, Н. А. Бизунок // *Тр. молод. ученых. Юбилейное издание : сб. науч. работ / под общ. ред. С. Л. Кабака.* – Минск, 2001. – С. 37–39.
11. Myers, M. J. Molecular mechanism of action responsible for carrageenan-induced inflammatory response / M. J. Myers, C. M. Deaver, A. J. Lewandowski // *Mol. Immunol.* – 2019. – N 109. – P. 38–42. <https://doi.org/10.1016/j.molimm.2019.02.020>
12. Chou, T.-Ch. Theoretical basis, experimental design, and computerized simulation of synergism and antagonism in drug combination studies / T.-Ch. Chou // *Pharmacol. Rev.* – 2006. – Vol. 58, N 3. – P. 621–681. <https://doi.org/10.1124/pr.58.3.10>

References

1. Rainsford K. D. *Aspirin and related drugs*. London, Taylor and Francis, 2004. 800 p.
2. Zabłocka A., Janusz M., Macała J., Lisowski J. A proline-rich polypeptide complex (PRP) isolated from ovine colostrum. Modulation of H₂O₂ and cytokine induction in human leukocytes. *International Immunopharmacology*, 2007, vol. 7, no. 7, pp. 981–988. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2007.02.012>
3. Ionac M., Parnham M. J., Plauchithiu M., Brune K. Oxaceprol, an atypical inhibitor of inflammation and joint damage. *Pharmacological Research*, 1996, vol. 33, no. 6, pp. 367–373. <https://doi.org/10.1006/phrs.1996.0051>
4. Parnham M. J. Antirheumatic agents and leukocyte recruitment. New light on the mechanism of action of oxaceprol. *Biochemical Pharmacology*, 1999, vol. 58, no. 2, pp. 209–215. [https://doi.org/10.1016/s0006-2952\(99\)00056-8](https://doi.org/10.1016/s0006-2952(99)00056-8)
5. Riera H., Barbara A., Aprile F., Maheu E., Mitrovic D. Effect of oxaceprol on the synthesis and degradation *in vitro* of proteoglycans and proteins by calf articular cartilage explants. *Revue du rhumatisme et des maladies ostéo-articulaires*, 1990, vol. 57, pp. 579–583.
6. Harris A., Schropp A., Messmer K. Effects of oxaceprol on the microcirculation in ischemia/reperfusion injury. *European Journal of Medical Research*, 1998, vol. 3, no. 4, pp. 182–188.
7. Bizunok N. A. Derivatives of amino acids – potential modifiers of cell production of oxidants. *Retsept [Recipe]*, 2006, vol. 47, pp. 28–32 (in Russian).
8. Volchek A. V., Dubovik B. V. Effect of atypical NSAID N-acetyl L-proline on fever caused by pyrogenal. *Retsept [Recipe]*, 2008, no. 2, pp. 49–54 (in Russian).
9. Volchek A. V., Volynets B. A., Romanovskii D. I., Kuvaeva Z. I., Dubovik B. V. Evaluation of ulcerogenic potential of Oceprol NSAID from proline derivatives class. *Mediko-sotsial'naya ekologiya lichnosti: sostoyanie i perspektivy: Materialy mezhdunarodnoi konferentsii (Minsk, 4–5 aprelya 2003 goda)* [Medical and social ecology of personality: state and prospects: Materials of the international conference (Minsk, April 4–5, 2003)]. Minsk, 2003, pp. 143–144 (in Russian).
10. Volchek A. V., Bokova M. B., Bizunok N. A. Search for anti-inflammatory agents among proline derivatives. *Trudy molodykh uchenykh. Yubileinoe izdanie: sbornik nauchnykh rabot* [Proceedings of young scientists. Jubilee edition: collection of scientific works]. Minsk, 2001, pp. 37–39 (in Russian).
11. Myers M. J., Deaver C. M., Lewandowski A. J. Molecular mechanism of action responsible for carrageenan-induced inflammatory response. *Molecular Immunology*, 2019, vol. 109, pp. 38–42. <https://doi.org/10.1016/j.molimm.2019.02.020>
12. Chou T.-Ch. Theoretical basis, experimental design, and computerized simulation of synergism and antagonism in drug combination studies. *Pharmacological Reviews*, 2006, vol. 58, no. 3, pp. 621–681. <https://doi.org/10.1124/pr.58.3.10>

Информация об авторах

Волчек Александр Владимирович – канд. мед. наук, доцент. Белорусский государственный медицинский университет (пр. Дзержинского, 83, 220116, г. Минск, Республика Беларусь). E-mail: alexwolczek@gmail.com

Дубовик Борис Валентинович – д-р мед. наук, профессор. Белорусский государственный медицинский университет (пр. Дзержинского, 83, 220116, г. Минск, Республика Беларусь). E-mail: dubovik@bsmu.by

Information about the authors

Aliaksandr U. Vauchok – Ph. D. (Med.), Associate Professor. Belarusian State Medical University (83, Dzerzhinski Ave., 220116, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: alexwolczek@gmail.com

Barys V. Dubovik – D. Sc. (Med.), Professor. Belarusian State Medical University (83, Dzerzhinski Ave., 220116, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: dubovik@bsmu.by