

# НОВЫЕ МЕХАНИЗМЫ ДЕЙСТВИЯ ДИКЛОФЕНАКА В КОНТЕКСТЕ КУПИРОВАНИЯ БОЛЕВОГО СИНДРОМА

Боль является универсальной физиологической реакцией, развивающейся в ответ на стимулы внешней среды. Ощущение боли очень субъективно и может варьировать от человека к человеку и даже у одного человека. Такие факторы, как пол, этническая принадлежность, генетические особенности и широко варьирующие физиологические параметры, приводят к формированию различий в восприятии боли как на межличностном, так и на индивидуальном уровне [1, 2]. Социальная и экономическая нагрузка, связанные с широкой распространенностью болевого синдрома, приводят к постоянному росту расходов в сфере здравоохранения [3, 4]. Это подтверждает тот факт, что боль является наиболее распространенной причиной обращения за медицинской помощью [5].

Несмотря на интенсивные исследования и постоянно увеличивающийся пул данных относительно физиологических путей развития боли, прогресс в отношении разработки новых лекарственных средств для купирования острого болевого синдрома в последние годы остается достаточно медленным. Так, значительным вкладом в решение этой проблемы в последние годы стала разработка класса ингибиторов циклооксигеназы (ЦОГ)-2 в 1999 г.

Всвязиснебольшимколичествоминновационных анальгетиков отмечается повышенный интерес к созданию новых лекарственных средств на базе уже существующих, в частности путем:

- оптимизации механизмов доставки существующих действующих веществ;
- создания комбинированных лекарственных средств за счет объединения анальгетиков различных классов;
- создания комбинаций анальгетиков с другими препаратами для минимизации их побочных эффектов (например сочетанное применение ингибиторов протонной помпы с нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП));
- раскрытия обезболивающих свойств лекарственных средств, изначально разработанных с другими целями (например антиконвульсанты и мышечные релаксанты).

Результатом такой работы стало увеличение арсенала доступных для врачей и пациентов обезболивающих лекарственных средств, разработанных на базе небольшого количества имеющихся традиционных анальгетиков. Несмотря на отсутствие новых химических веществ, модифицирование существующих анальгетиков может создать важные инструменты для поддерж-

ки мультимодальных подходов к купированию боли [6].

Одним из анальгетиков, к которому в последнее время отмечен всплеск интереса, является НПВП диклофенак — производное фенилуксусной кислоты (2-[2,6-дихлоранилино]фенилуксусная кислота). Как и большинство НПВП, диклофенак обладает обезболивающим, противовоспалительным и жаропонижающим эффектом. Диклофенак широко применяют в медицинской практике. Он выпускается в различных лекарственных формах — таблетированной обычной и пролонгированной, инъекционной, суппозиторийев, а также для локальной терапии — в форме мазей, трансдермальных пластырей, кремов или гелей.

Основной механизм действия диклофенака связан с угнетением синтеза простагландинов путем подавления активности фермента ЦОГ, ответственного за превращение арахидоновой кислоты. ЦОГ имеет две изоформы, отличающиеся по ряду параметров, в частности по локализации в тканях, функциональной роли. ЦОГ-1 (конститутивная) присутствует в различных количествах практически во всех тканях и регулирует образование физиологических простагландинов. ЦОГ-2 в норме практически не определяется, но ее уровень возрастает в десятки и сотни раз при развитии воспалительного процесса [7].

При применении диклофенака уменьшается выраженность обусловленных воспалительным процессом боли, отека и снижается температура тела. Кроме этого, диклофенак натрия подавляет агрегацию тромбоцитов, которая индуцируется аденозиндифосфатом и коллагеном.

Широкий спектр фундаментальных научных, доклинических и клинических исследований, проведенных в последние годы, свидетельствует о том, что диклофенак обладает фармакологическими и фармакодинамическими свойствами, отличными от других НПВП. Этот увеличивающийся объем данных предполагает наличие у диклофенака более широкого спектра физиологических эффектов, чем считалось ранее. Далее будут рассмотрены установленные и предполагаемые механизмы действия диклофенака.

## ДИКЛОФЕНАК: МЕХАНИЗМЫ ДЕЙСТВИЯ

НПВП обладают противовоспалительным, жаропонижающим и обезболивающим действием, и, хотя эти характеристики во многом можно объяснить ингибированием синтеза простагландинов, различия в эффективности и профиле безопасности среди НПВП предполагают, что они мо-

гут осуществлять свое влияние еще и посредством задействия других пока не изученных механизмов. Как и для многих НПВП, механизм действия диклофенака остается раскрытым не полностью. Однако научным сообществом наработано и агрегировано определенный пул данных, позволяющий выделить установленные, предполагаемые и изучаемые механизмы действия диклофенака (таблица).

Таблица

Установленные, предполагаемые и изучаемые механизмы действия диклофенака	
<b>Установленные</b>	
Ингибирование активности ЦОГ-1 и ЦОГ-2	
Ингибирование синтеза простагландина E <sub>2</sub> (PGE <sub>2</sub> ) и тромбоксана A <sub>2</sub> (TXA <sub>2</sub> )	
<b>Предполагаемые</b>	
Ингибирование синтеза лейкотриенов	
Ингибирование фосфолипазы A <sub>2</sub> (PLA <sub>2</sub> )	
Модуляция уровня свободной арахидоновой кислоты (например увеличение ее поглощения пулом триглицеридов)	
Стимуляция АТФ-чувствительных калиевых каналов через L-аргинин-NO-цГМФ-путь	
Повышение уровня бета-эндорфина в плазме крови и ингибирование NMDA (N-метил-D-аспаратат)-пути	
<b>Разрабатываемые</b>	
Ингибирование гамма-рецептора, активируемого пероксисомными пролифераторами (PPARγ)	
Снижение уровня субстанции P и интерлейкина (IL)-6 в плазме крови и синовиальной жидкости	
Ингибирование тромбоксан-простаноид-рецептора (thromboxane-prostanoid (TP)-receptor)	
Ингибирование протончувствительных ионных каналов	

## УСТАНОВЛЕННЫЕ МЕХАНИЗМЫ ДЕЙСТВИЯ ДИКЛОФЕНАКА

### Ингибирование ЦОГ

#### и синтеза простагландинов

Наиболее хорошо изученным и широко известным механизмом действия НПВП является ингибирование ЦОГ. J.R. Vane [8] был первым, кто предположил, что механизмом действия НПВП является ингибирование синтеза простагландинов посредством ингибирования ЦОГ. Ингибирование синтеза простагландинов и тромбоксанов НПВП было продемонстрировано на различных экспериментальных моделях *in vitro* и с использованием широкого спектра типов тканей *in vivo* [9]. Как и большинство НПВП, диклофенак ингибирует синтез провоспалительных и ноцицептивных простагландинов, снижая таким образом их уровень в крови и синовиальной жидкости [10–12]. Диклофенак является одним из наиболее эффективных ингибиторов синтеза PGE<sub>2</sub> и, согласно результатам исследований, от 3 до 1000 раз более мощным (в аспекте молярной концентрации) ингибитором активности ЦОГ по сравнению с другими НПВП [13, 14]. Уровень ингибирования синтеза PGE<sub>2</sub> при применении диклофенака коррелирует с концентрацией лекарственного средства в плазме крови [15].

Открытие различных изоформ ЦОГ способствовало улучшению понимания роли этих ферментов в ингибировании синтеза простагландинов. ЦОГ-1 относится к группе так называемых housekeeping

белков, эта изоформа экспрессируется конститутивно в большинстве типов тканей. При этом уровень ЦОГ-1 остается относительно стабильным. Этот фермент принимает опосредованное участие в нормальном функционировании тромбоцитов, регуляции почечного кровотока, а также обеспечении осуществления цитопротекторного эффекта по отношению к клеткам слизистой оболочки желудка посредством продукции простагландина I<sub>2</sub> (простаглицлина) [9]. В противоположность этому, экспрессия ЦОГ-2 может значительно повышаться в ответ на повреждение тканей и на повышение уровня провоспалительных медиаторов, что приводит к увеличению продукции простагландинов, тромбоксанов, лейкотриенов и прочих медиаторов воспаления и боли [9, 16]. Важно отметить четкое различие между НПВП относительно их способности ингибировать эти две изоформы ЦОГ. Так, диклофенак обладает в 4 раза большей селективностью относительно ЦОГ-2 по сравнению с ЦОГ-1 (IC<sub>80</sub>: 0,23 мкм vs 1,0 мкм) [17].

## ПРЕДПОЛАГАЕМЫЕ МЕХАНИЗМЫ ДЕЙСТВИЯ ДИКЛОФЕНАКА

### Ингибирование синтеза лейкотриенов, ингибирование PLA<sub>2</sub> и модулирование уровня арахидоновой кислоты

Исследования, проведенные в середине 1980-х годов, свидетельствуют о влиянии диклофенака на продукцию лейкотриенов. E.C. Ku и соавторы [14] первыми описали диклофенак-индуцированное снижение продукции 5-гидроксиэйкозатетраеновой кислоты (5-HETE) и лейкотриена C<sub>4</sub> в лейкоцитах, макрофагах и цельной крови крыс *in vivo*. Данный эффект был достигнут при применении концентраций диклофенака, превышавших терапевтические, аналогичный эффект был отмечен и для индометацина, напроксена и ибупрофена, но при использовании намного более высоких концентраций данных действующих веществ. Отмеченное при этом снижение доступности арахидоновой кислоты, вероятно, стало результатом повышения интенсивности процесса повторного ее включения в состав триглицеридов, что подтверждено данными, полученными с использованием арахидоновой кислоты с радиоактивной меткой, которая включалась в состав фосфолипидов перитонеальных полиморфноядерных лейкоцитов крысы [14]. Наряду с этим не показано наличие какого-либо воздействия диклофенака в отношении активности PLA<sub>2</sub> — фермента, который гидролизует эфирную связь в SN-2-положении фосфолипидов, отщепляя таким образом арахидоновую кислоту [18, 19].

Кроме того, H.V. Kothari и соавторы [20] подтвердили снижение уровня синтеза 5-HETE, лейкотриена B<sub>4</sub> и лейкотриена C<sub>4</sub> в перитонеальных нейтрофилах и макрофагах крыс, получавших терапию диклофенаком после стимуляции ионофором кальция. Аналогичные результаты исследованию E.C. Ku и соавторов были получены H.V. Kothari и соавторами [20], в частности показано, что ди-

клофенак не інгібує активність  $PLA_2$ , не впливає на обмін арахідонової кислоти в складі фосфоліпідів, але підвищує поглинання арахідонової кислоти моноцитами і макрофагами, в яких активізується її встраювання в структуру триацилгліцеролів [20]. Наступні дослідження IL-1-індуцovanого высвобождения  $PGE_2$  в людських синовіальних клітках з допомогою арахідонової кислоти, помеченной радиоактивной меткой, показали, що застосування диклофенака знизить рівень радиоактивности від вільної арахідонової кислоти і підвищує рівень радиоактивности від фосфатидилетаноламіна і тригліцеридів [21].

Відмінно від ранніх відкриттів, дозволяючи передположити, що диклофенак не має прямого інгібує ефектом в відношенні  $PLA_2$ , недавнє дослідження, в якому брали участь пацієнти з острым панкреатитом, показало, що активність  $PLA_2$  екстрапанкреатического происхождения [22] зупиняється на >93% при застосуванні диклофенака в відносно високих концентраціях [23]. В цьому дослідженні також показано, що індометацин більш ефективен в відношенні інгібує активності  $PLA_2$ , а кеторолак продемонстрував результат, сопоставимый с диклофенаком. Слід відзначити, що для індометацина доведена ефективність в ліченні при експериментальному острым панкреатиті [24]; тому його ефективність при даній патології може бути частково пов'язана з його здатністю інгібує активність  $PLA_2$ . Ці протиріччіві дані можуть бути пов'язані з наявністю різних ізоформ  $PLA_2$  в міжклітковому (секретуєму або група II  $PLA_{2s}$ ) і внутріклітковому просторі (група IV  $PLA_{2s}$  [25]).

В недавньому дослідженні N. Singh і соавтори [26] показали, що застосування диклофенака забезпечує 90% інгібує активності  $PLA_2$ , отриманої з зміїного яду. Автори представили подробиці дані кристаллографії, на якій підтверджено зв'язування диклофенака з залишками, критично важливими для зв'язування субстрата ферментом  $PLA_2$ . Сродство  $PLA_2$  і диклофенака (константа рівноваги:  $4,8 \cdot 10^{-8}$ ), розраховане в ході даного дослідження, було сопоставимо з аналогічним показателем для диклофенака і ЦОГ-2 (константа рівноваги:  $7,7 \cdot 10^{-8}$ ) [27]. Крім того, конформація диклофенака в складі цих двох комплексів також була схожою [26], що дозволяє передположити значительное інгібує активності  $PLA_2$  диклофенаком *in vivo*.

Диклофенак-опосередкованное інгібує активності групи II  $PLA_{2s}$  може мати важливе фармакологічне значення, оскільки  $PLA_{2s}$  сприяє розвитку запалення як засвідчення стимуляції синтезу ейкозаноїдів, так і шляхом прямої активації провоспалительных кліток [28]. Крім того,  $PLA_{2s}$  були визначені як одна з можливих мішеней для інгібує активності з допомогою диклофенака, однак ще передстоїть додатково перевірити це твердження. Необхідні дальніші

дослідження, щоб в повній мірі розкрити роль диклофенака і інших НПВП в оказанні впливу на сигнальні шляхи, в яких задіяна  $PLA_2$ .

Було висказано передположення, що *in vivo* диклофенак-асоційованное інгібує активності ЦОГ може бути нівеліровано негативними ефектами, пов'язаними з продукцією лейкотриєнів [29, 30]. Так, внаслідок накоплення арахідонової кислоти, яка не метаболізується ферментами ЦОГ в результаті їх інгібує активності, вона може втягнутися в реакції, опосередковані ліпоксигеназами, що сприяє утворенню альтернативних провоспалительных з'єднань. Вказані процеси, по всій видимості, мають місце в шлунку, де підвищений рівень лейкотриєнів може грати роль в розвитку запалення слизової оболонки шлунка [29–31]. Інгібітори синтезу лейкотриєнів і рецепторів лейкотриєнів допомагають впоратися з гастроінтестинальними побічними ефектами, пов'язаними з застосуванням НПВП [32, 33]. Однак даний ефект шунтування може не походити в деяких тканинах-мішенях НПВП, наприклад в синовіальній рідині [34]. Крім того, застосування диклофенака не впливає на рівень продукції лейкотриєна  $B_4$  мононуклеарами крові у пацієнтів з остеоартрозом, які отримували терапію диклофенаком в термін 6 міс [35]. Ці дані дозволяють передположати альтернативні механізми дії для диклофенака відносно впливу на высвобождение арахідонової кислоти і шляхів синтезу лейкотриєнів по порівнянню з іншими НПВП. Дальніші доказателі вовлеченності диклофенака в сусідні сигнальні шляхи, включаючи інгібує активності дегідрогенази і гідроксидегідрогенази, які інактивують протівовоспалительные ейкозаноїд-асоційованні медиатори (наприклад ліпоксину), на сьогодні накопуються [36]. Розкриття цих альтернативних механізмів дії диклофенака потенціально може підвищити ефективність і поліпшити профіль безпеки даного лікарського засобу.

#### **Стимулює активності периферического сигнального шляху оксиду азота-цГМФ-калієвих каналів**

Наряду з роллю, яку грає оксид азота-цГМФ-шлях в модулюванні відповіді гладких м'язів судин і шлунково-кишкового тракту на різні стимули, він також, по-видимому, забезпечує периферическую і центральную анальгезію [37]. Ще в 1979 г. S.H. Ferreira і M. Nakamura [38] довели наявність знеболює ефекту цГМФ в експерименті на тваринах на моделі гіперанальгезії. Внаслідок цього передположили, що механізм дії деяких периферических анальгетиків може бути пов'язаний з L-аргінин-оксид азота-цГМФ-шляхом, оскільки дані знеболює ефекти вдалося заблокувати з допомогою інгібіторів гуанілатциклази і інгібіторів утворення оксиду азота з L-аргініна. При цьому анальгезуючий ефект посилювався завдяки інгібує активності цГМФ-фосфодіестерази [39–

41]. В эксперименте на животных с использованием двух различных моделей боли C.R. Tonussi и S.H. Ferreira [42] доказали, что, в дополнение к ингибированию активности ЦОГ, обезболивающее действие диклофенака также, вероятно, связано с функциональной регуляцией по типу отрицательной (обратной) связи сенсibilизированных, периферических болевых рецепторов, что является результатом стимуляции L-аргинин-оксид азота-цГМФ-пути. Они предположили, что более глубокое понимание механизмов действия диклофенака может помочь объяснить, почему некоторые анальгетики более эффективны в различных условиях, чем другие. Кроме того, диклофенак может иметь преимущества относительно профиля безопасности в том случае, если тот же уровень анальгезии может быть достигнут при приеме его в более низкой дозе благодаря двойному механизму действия диклофенака. Отметим, что у крыс, получавших в терапевтических дозах (25–100 мг) силденафил — селективный ингибитор фосфодиэстеразы-5, который блокирует разрушение цГМФ — значительно повысился антиноцицептивный эффект диклофенака в субтерапевтической дозе (25 мг) [43].

Повышение уровня цГМФ, индуцированное оксидом азота, как известно, способствует открытию различных ионных каналов [44–46]. В эксперименте на животных A.C. Soares и I.D. Duarte [47] на модели PGE<sub>2</sub>-индуцированной гиперанальгезии показали, что аналог цГМФ индуцирует периферическую антиноцицепцию посредством активации АТФ-чувствительных калиевых каналов. Одновременно с этим было показано, что в развитие кеторолак-индуцированной антиноцицепции вовлечен L-аргинин-оксид азота-цГМФ-путь [48], а G.G. Lazaro-Ibanez и соавторы [49] показали, что местное введение кеторолака приводило к развитию дозозависимой антиноцицепции путем активации АТФ-чувствительных калиевых каналов с помощью L-аргинин-оксид азота-цГМФ-пути. В то же время такие НПВП, как индометацин, диклофенак и рофекоксиб, не используют L-аргинин-оксид азота-цГМФ-путь для активации АТФ-чувствительных калиевых каналов и обеспечения наступления антиноцицептивного эффекта [50, 51], что еще больше иллюстрирует различия механизмов действия некоторых НПВП. Активация АТФ-чувствительных калиевых каналов диклофенаком может быть ингибирована посредством применения ингибитора синтазы оксида азота, ингибитора гуанилатциклазы и активатора АТФ-чувствительных калиевых каналов [52]. Диклофенак-индуцированный периферический антиноцицептивный эффект, вероятно, не проявляется посредством активации кальций- или потенциалзависимых калиевых каналов [52].

#### **Механизмы, опосредованные центральной нервной системой, и нейропатические**

ЦОГ-зависимый антиноцицептивный эффект НПВП в центральной нервной системе (ЦНС) был описан M. Burian и G. Geisslinger [53]. Они пришли к выводу, что антиноцицептивный эффект

НПВП в ЦНС зависит от локализации мишеней лекарственных средств, локаций доставки лекарств, а также поглощения и транспортировки к месту действия. Эксперименты на животных и исследования с участием добровольцев [54–56] свидетельствуют о том, что, по крайней мере частично, диклофенак может действовать прямо или опосредованно с привлечением процессов, протекающих в ЦНС. R.L. Bjorkman и соавторы [57] отметили в эксперименте на животных наличие дозозависимого снижения уровня этакриновой кислоты, индуцированного посредством введения диклофенака в различные области мозга в дозе 1–10 нг. Влияние диклофенака на процессы в ЦНС не обязательно сходны с действием других НПВП.

Дальнейшие исследования, проведенные R.L. Bjorkman и соавторами [57], показали, что в эксперименте на животных центральные антиноцицептивные эффекты диклофенака были частично нивелированы путем применения антагониста опиоидных рецепторов — налоксона, что свидетельствует о вероятной роли опиоидных рецепторов в данном процессе. Также в эксперименте на животных показано, что применение диклофенака позволяет снижать концентрацию гипофизарного бета-эндорфина — эндогенного опиоида — в течение 30 мин после внутрибрюшинного введения диклофенака [55]. Снижение уровня гипофизарного бета-эндорфина теоретически соответствует повышению концентрации в плазме крови пептида, уровень которого принято рассматривать как индекс ноцицептивного ответа в ЦНС. Уровень бета-эндорфина повышается в плазме крови пациентов, испытывающих боль. Так, в ходе исследования, в котором участвовали пациенты, перенесшие оперативное вмешательство, показано, что повышение уровня ибупрофен-индуцированной анальгезии было связано со снижением уровня бета-эндорфина в плазме крови [58]. Тем не менее, неизвестно, был ли данный эффект вызван общей обезболивающей ЦОГ-зависимой активностью ибупрофена или его прямым влиянием на секрецию бета-эндорфина.

Рецепторы N-метил-D-аспартата (NMDA) вовлечены в синаптическую ноцицептивную передачу сигнала в спинном мозгу. При этом для нескольких НПВП показано наличие антиноцицептивного действия в спинном мозгу [59]. В частности, в эксперименте на животных доказано, что диклофенак способен ослаблять NMDA-рецепторзависимую гиперанальгезию посредством влияния на L-аргинин-оксид азота-цГМФ-путь [60]. Также было показано, что диклофенак является селективным конкурентным ингибитором NMDA-рецепторов в мышцах челюсти крыс [61]. Кроме того, диклофенак способен значительно повышать концентрацию кинуреновой кислоты в спинном и промежуточном мозгу крыс [62]. Кинуреновая кислота является антагонистом NMDA-рецепторов и ассоциирована с проявлением антиноцицептивных эффектов [63]. Это наблюдение подтверждено в исследовании, в котором

изучали влияние различных НПВП на уровень кинуреновой кислоты. L. Schwieler и соавторы [64] сообщили о том, что применение диклофенака и индометацина — двух неселективных ингибиторов ЦОГ — в эксперименте на животных способствует повышению уровня кинуреновой кислоты, использование ЦОГ-2- селективных ингибиторов — парекоксиба и мелоксикама — приводит к снижению уровня кинуреновой кислоты. Таким образом, ученые пришли к выводу, что осуществление антиинфламаторного эффекта НПВП через задействование путей, использующих NMDA-рецепторы, зависит от профиля ЦОГ-селективности НПВП.

### РАЗРАБАТЫВАЮЩИЕСЯ МЕХАНИЗМЫ ДЕЙСТВИЯ ДИКЛОФЕНАКА

#### Ингибирование гамма-рецептора, активируемого PPAR $\gamma$

Учитывая то, что ЦОГ-2 достаточно быстро экспрессируется в ответ на повреждение, не удивительно, что некоторые исследования свидетельствуют в пользу того, что ингибирование ЦОГ-2 может быть ответственно за противоопухолевый эффект НПВП. Действительно, повышение экспрессии ЦОГ-2 было зафиксировано при различных видах рака и экспериментальных моделях рака [65]. При этом, например, применение целекоксиба уменьшает количество аденоматозных полипов у пациентов с семейным аденоматозным полипозом [66]. Повышение уровня продукции PGE $_2$  посредством активации ЦОГ-2, как полагают, может ингибировать апоптоз и стимулировать ангиогенез, что приводит к росту опухоли [67, 68]. Таким образом, противоопухолевая активность НПВП, вероятно, связана с их способностью ингибировать продукцию ЦОГ и PGE $_2$ . Кроме того, было предложено еще несколько механизмов осуществления противоопухолевой активности НПВП, которые не зависят от ЦОГ и PGE $_2$  [16]. Так, для многих неселективных и ЦОГ-2-селективных НПВП показано, что их ЦОГ-независимый противоопухолевый эффект осуществляется посредством задействования ядерного фактора каппа В (NF- $\kappa$ B), активатора белка 1 (AP-1), митогенактивируемой киназы и клеточных регуляторных циклов [16]. Однако не все НПВП способны задействовать данные пути, поэтому ученые предполагают наличие других ЦОГ-независимых сигнальных путей, посредством которых реализуется противоопухолевая активность различных НПВП, что подтверждает мнение о наличии у отдельных НПВП уникальных механизмов действия.

Одним из таких альтернативных механизмов осуществления ЦОГ-независимой противоопухолевой активности НПВП является модулирование активности ядерного рецептора, в частности гамма-рецептора, активируемого PPAR $\gamma$ . PPAR $\gamma$  вовлечен в метаболизм жирных кислот, контролирует дифференцировку адипоцитов и макрофагов, участвует в развитии воспалительных процессов и играет роль в подавлении пролиферации

опухолевых клеток [16]. PPAR $\gamma$ -путь также вовлечен в процесс индукции синтеза ЦОГ-2 в различных типах клеток [69–71]. Кроме того, показано, что различные НПВП связываются и активируют PPAR $\gamma$ , в том числе индометацин при концентрации, которая индуцирует дифференцировку адипоцитов [72], несмотря на сравнительно низкую аффинность [73]. Индометацин и сулиндак сульфид в концентрациях, превышающих необходимые для ингибирования продукции простагландинов, являются эффективными ингибиторами роста трансформированных клеток немелкоклеточного рака легкого посредством влияния на PPAR $\gamma$ -путь [74].

При этом аффинность диклофенака к PPAR $\gamma$  в 50 раз выше по сравнению с другими НПВП (IC $_{50}$ =700 нМ) [75]. Кроме того, индометацин и диклофенак в большей степени являются селективными именно по отношению к PPAR $\gamma$ , чем к другим изоформам PPAR [76]. R. Yamazaki и соавторами [77] было показано, что у пациентов с ревматоидным артритом в синовиальных клетках наблюдается корреляция между способностью диклофенака повышать активность PPAR $\gamma$  и снижать пролиферацию клеток путем сокращения жизнеспособности клеток и индукции апоптоза. В противоположность этому, диклофенак также является антагонистом PPAR $\gamma$  сигнального пути, что приводит к 60% снижению PPAR $\gamma$ -зависимой дифференциации адипоцитов. Диклофенак также ингибирует агонистическую активность розиглитазона [75]. Эти результаты свидетельствуют в пользу того, что диклофенак может ингибировать PPAR $\gamma$  сигнализацию, выступая в качестве конкурентного антагониста. Также диклофенак путем ингибирования ЦОГ может опосредованно ингибировать PPAR $\gamma$  сигнализацию путем снижения уровня простаноидов, которые действуют как эндогенные агонисты рецептора PPAR $\gamma$  [78]. Таким образом, диклофенак может иметь широкий спектр механизмов действия, направленных на осуществление противовоспалительного эффекта посредством задействования PPAR $\gamma$  пути.

#### Снижение уровня субстанции P и IL-6

##### в плазме крови и синовиальной жидкости

Субстанция P представляет собой провоспалительный нейропептид, который играет роль в развитии нескольких воспалительных заболеваний [79, 80]. Наряду с различными цитокинами, субстанция P определяется в плазме крови и синовиальной жидкости пациентов с артритом [81–83]. Поскольку НПВП широко применяют для купирования боли, связанной с артритом, была озвучена гипотеза о том, что НПВП могут препятствовать осуществлению хемотаксического эффекта субстанции P в отношении моноцитов и полиморфноядерных лейкоцитов (нейтрофилов), что является критическим шагом в развитии указанного заболевания. Эксперименты L. Locatelli и соавторов [84, 85] свидетельствуют о том, что при применении диклофенака в клинически значимых концентрациях (10 $^{-8}$  М), он ингибирует хемотаксический ответ

нейтрофилов человека на  $\approx 40\%$ . В противоположность этому, индометацин и ибупрофен в клинически значимых концентрациях ( $10^{-8}$  М) не ингибируют хемотаксис, индуцированный субстанцией Р [84, 85].

На модели субстанции Р-индуцированного зуда у мышей показано, что ингибитор 5-липоксигеназы и антагонист лейкотриена  $B_4$  ингибировали эффект, опосредованный субстанцией Р, при этом ни диклофенак, ни индометацин в дозе 10 мг/кг массы тела, введенные за 30 мин до инъекции субстанции Р, не подавляли ответ [86]. Тем не менее, при прямом измерении уровня субстанции Р в эксперименте на животных при более длительном применении диклофенака (ежедневно внутривенно вводили 0,5 мг/кг) отмечали отчетливое снижение уровня субстанции Р [87]. Что еще более важно, в плацебо-контролируемом открытом клиническом исследовании у пациентов с ревматоидным артритом, у которых отмечены значительно повышенные уровни цитокинов и субстанции Р в синовиальной жидкости, применение диклофенака натрия 50 мг и напроксена 250 мг 3 раза в сутки в течение 7 дней статистически достоверно приводило к снижению уровня субстанции Р в синовиальной жидкости по сравнению с плацебо, при этом для индометацина 25 мг не зафиксировано существенных различий. Таким образом, один из механизмов действия диклофенака может быть основан на том, что он способствует снижению уровня субстанции Р. Это позволяет предположить, что диклофенак может обеспечить обезболивающий эффект благодаря ингибированию сигнального пути с участием лейкотриенов (как обсуждалось ранее) посредством снижения уровня субстанции Р. Однако эта гипотеза должна быть подтверждена в ходе клинических исследований.

В развитии начальной стадии воспалительного процесса участвует огромное количество различных цитокинов. IL-6 является одновременно и провоспалительным, и противовоспалительным цитокином, уровень которого удерживается в равновесии с помощью медиатора острого воспалительного процесса — IL-10. Простагландины регулируют высвобождение IL-6. IL-10 по механизму отрицательной (обратной) связи регулирует экспрессию IL-6 и других провоспалительных цитокинов. Существуют различные доказательства того, что НПВП могут играть определенную роль в снижении уровня провоспалительных цитокинов по простагландиннезависимому механизму. Индометацин, ацетилсалициловая кислота и ибупрофен способны ингибировать экспрессию и синтез IL-6 в мононуклеарах периферической крови человека без прямой связи с уровнем продукции  $PGE_2$  [88]. Кроме того, кетопрофен, индометацин и диклофенак по механизму негативной (обратной) связи регулируют экспрессию и продукцию IL-6 независимо от уровня продукции  $PGE_2$  в Т-клетках человека [89]. Помимо этого, диклофенак значительно снижает уровень продукции IL-6 и полностью блокирует синтез  $PGE_2$  в хондроцитах чело-

века [90]. Также показано, что у пациентов после оперативного вмешательства и приема диклофенака в течение 12 ч концентрация IL-6 статистически достоверно ниже, а IL-10 статистически достоверно выше по сравнению с группой плацебо [91]. Уровни IL-6 в плазме крови и синовиальной жидкости у пациентов с ревматоидным артритом, прошедших лечение с применением диклофенака в течение 7 дней, были статистически достоверно ниже [92]. Наконец, аналогичное снижение уровня продукции IL-6 нейтрофилами отмечено при длительном (180 дней) лечении диклофенаком у пациентов с остеоартрозом [35].

#### **Ингибирование рецептора тромбоксанов**

ТХА<sub>2</sub> через тромбоксан-простаноидный (ТР) G-белок связанный рецептор способствует активации и агрегации тромбоцитов [92]. Диклофенак является более мощным, чем мелоксикам (ЦОГ-2 — специфический НПВП), агентом в отношении блокирования продукции тромбоксана  $B_2$  (ТХВ<sub>2</sub>) тромбоцитами в процессе свертывания цельной крови [11]; ТХВ<sub>2</sub> является неактивным продуктом, и поэтому маркером его продукции посредством активации ЦОГ-1 выступает ТХА<sub>2</sub>. В дополнение к ингибированию синтеза ТХА<sub>2</sub> оказалось, что в терапевтической дозе диклофенак может выступать в качестве конкурентного антагониста рецептора ТР [93]. В противоположность этому, цефекоксиб, рофекоксиб, лумиракоксиб (производное диклофенака) и флупрофен не обладают антагонистической активностью в отношении ТР-рецептора. Кроме того, A. van Hecken и соавторы [10] показали, что диклофенак ингибирует агрегацию тромбоцитов по сравнению с плацебо, в то время как мелоксикам и рофекоксиб нет. Большой потенциал в отношении ингибирования агрегации тромбоцитов по сравнению с ЦОГ-2-селективными НПВП и различия в контексте ингибирования ТР-рецептора между диклофенаком и другими НПВП (независимо от их ЦОГ-специфичности) позволяют говорить о потенциальном наличии преимуществ профиля безопасности диклофенака относительно сердечно-сосудистой системы.

#### **Ингибирование протончувствительных ионных каналов**

Тканевый ацидоз является компонентом воспаления, который приводит к ощущению боли путем прямого возбуждения ноцицептивных сенсорных нейронов через протончувствительные ионные каналы (ASIC). N. Voilleyet и соавторы [94] показали, что диклофенак селективно ингибирует ASIC3, а ибупрофен селективно ингибирует ASIC1a в SV40-трансформированной линии клеток обезьяны (COS-клетки). Кроме того, авторы показали, что указанные НПВП способны предотвратить индуцированную воспалением экспрессию ASIC в сенсорных нейронах. Тем не менее, рофекоксиб и пироксикам — ЦОГ-2-селективные НПВП — не ингибируют экспрессию или активность ASIC. Диклофенак ( $IC_{50}=622$  мкм) и ибупрофен ( $IC_{50}=3,42$  мМ) подавляют развитие протон-индуцированных токов в интернейронах гиппокампа крысы [95]. Местное

применение диклофенака позволяет уменьшить выраженность боли, вызванной повышением кислотности среды, вероятно, благодаря снижению активности ASIC [96].

Таким образом, можно резюмировать, что часто обезболивающее действие диклофенака, проявляющееся наряду с противовоспалительным, не обусловлено последним, а развивается путем вовлечения специфических механизмов, которые различаются у различных НПВП. Это подтверждает тот факт, что далеко не всегда анальгетический эффект НПВП связан с ингибированием ЦОГ. В этом контексте диклофенак — один из наиболее широко применяемых НПВП — привлекает внимание своими характеристиками и особенностями механизма действия, которые могут предоставить определенные преимущества относительно дополнительного анальгезирующего эффекта и оптимизации профиля безопасности.

### СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

- Bergius M., Kiliaridis S., Berggren U.** (2000) Pain in orthodontics. A review and discussion of the literature. *J. Orofac. Orthop.*, 61: 125–137.
- Dionne R.A., Bartoshuk L., Mogil J. et al.** (2005) Individual responder analyses for pain: does one pain scale fit all? *Trends Pharmacol. Sci.*, 26: 125–130.
- Agency for Health Care Policy and Research** (1992) Acute pain management: operative or medical procedures and trauma. P. 2. *Clin. Pharmacy*, 11: 391–414.
- Stewart W.F., Ricci J.A., Chee E. et al.** (2003) Lost productive time and cost due to common pain conditions in the US workforce. *JAMA*, 290: 2443–2454.
- Баринов А.Н.** (2007) Комплексное лечение боли. *PMЖ*, 15(4), 215–220.
- Gan T.J.** (2010). Diclofenac: an update on its mechanism of action and safety profile. *Curr. Med. Res. Opin.*, 26(7): 1715–1731.
- Балабанова Р.М.** (2002). Диклофенак-оптимальный выбор нестероидного противовоспалительного препарата для семейного врача. *PMЖ (Русский медицинский журнал)*, 10(15), 654–656.
- Vane J.R.** (1971) Inhibition of prostaglandin synthesis as a mechanism of action for aspirin-like drugs. *Nature*, 231: 232–235.
- Vane J.R., Botting R.M.** (1996) Mechanism of action of anti-inflammatory drugs. *Scand. J. Rheum.*, 102: 9–21.
- Van Hecken A., Schwartz J.I., Depre M. et al.** (2000) Comparative inhibitory activity of rofecoxib, meloxicam, diclofenac, ibuprofen, and naproxen on COX-2 versus COX-1 in healthy volunteers. *J. Clin. Pharmacol.*, 40: 1109–1120.
- Tegeder I., Lotsch J., Krebs S. et al.** (1999) Comparison of inhibitory effects of meloxicam and diclofenac on human thromboxane biosynthesis after single doses and at steady state. *Clin. Pharmacol. Ther.*, 65: 533–544.
- Wittenberg R.H., Willburger R.E., Kleemeyer K.S. et al.** (1993) *In vitro* release of prostaglandins and leukotrienes from synovial tissue, cartilage, and bone in degenerative joint diseases. *Arthritis Rheum.*, 36: 1444–1450.
- Ku E.C., Lee W., Kothari H.V. et al.** (1985) The effects of diclofenac sodium on arachidonic acid metabolism. *Semin. Arthritis Rheum.*, 15: 36–41.
- Ku E.C., Lee W., Kothari H.V. et al.** (1986) Effect of diclofenac sodium on the arachidonic acid cascade. *Am. J. Med.*, 80: 18–23.
- Giagoudakis G., Markantonis S.L.** (2005) Relationships between the concentrations of prostaglandins and the nonsteroidal anti-inflammatory drugs indomethacin, diclofenac, and ibuprofen. *Pharmacotherapy*, 25: 18–25.
- Tegeder I., Pfeilschifter J., Geisslinger G.** (2001) Cyclooxygenase-independent actions of cyclooxygenase inhibitors. *FASEB J.*, 15: 2057–2072.
- Warner T.D., Giuliano F., Vojnovic I. et al.** (1999) Nonsteroid drug selectivities for cyclooxygenase-1 rather than cyclooxygenase-2 are associated with human gastrointestinal toxicity: a full *in vitro* analysis. *Proc. Natl. Acad. Sci USA*, 96: 7563–7568.
- Dennis E.A.** (1994) Diversity of group types, regulation, and function of phospholipase A<sub>2</sub>. *J. Biol. Chem.*, 269: 13057–13060.
- Walsh C.E., Dechatelet L.R., Thomas M.J. et al.** (1981) Effect of phagocytosis and ionophores on release and metabolism of arachidonic acid from human neutrophils. *Lipids*, 16: 120–124.
- Kothari H.V., Lee W.H., Ku E.C.** (1987) An alternate mechanism for regulation of leukotriene production in leukocytes: studies with an anti-inflammatory drug, sodium diclofenac. *Biochim. Biophys. Acta*, 921: 502–511.
- O'Neill L.A., Lewis G.P.** (1989) Inhibitory effects of diclofenac and indomethacin on interleukin-1-induced changes in PGE<sub>2</sub> release. A novel effect on free arachidonic acid levels in human synovial cells. *Biochem Pharmacol.*, 38: 3707–3711.
- Nevalainen T.J., Gronroos J.M., Korteso P.T.** (1993) Pancreatic and synovial type phospholipases A<sub>2</sub> in serum samples from patients with severe acute pancreatitis. *Gut*, 34: 1133–1136.
- Makela A., Kuusi T., Schroder T.** (1997) Inhibition of serum phospholipase-A2 in acute pancreatitis by pharmacological agents *in vitro*. *Scand. J. Clin. Lab. Invest.*, 57: 401–407.
- Kiviniemi H., Ramo O.J., Stahlberg M. et al.** (1988) Indomethacin in canine acute hemorrhagic pancreatitis. *Res. Exp. Med.*, 188: 35–40.
- Schaloske R.H., Dennis E.A.** (2006) The phospholipase A2 superfamily and its group numbering system. *Biochim. Biophys. Acta*, 1761: 1246–1259.
- Singh N., Jabeen T., Sharma S. et al.** (2006) Specific binding of non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) to phospholipase A<sub>2</sub>: structure of the complex formed between phospholipase A<sub>2</sub> and diclofenac at 2.7 Å resolution. *Acta Crystallogr. D*, 62: 410–416.
- Rowlinson S.W., Kiefer J.R., Prusakiewicz J.J. et al.** (2003) A novel mechanism of cyclooxygenase-2 inhibition involving interactions with Ser-530 and Tyr-385. *J. Biol. Chem.*, 278: 45763–45769.
- Triggiani M., Granata F., Frattini A. et al.** (2006) Activation of human inflammatory cells by secreted phospholipases A<sub>2</sub>. *Biochim. Biophys. Acta*, 1761: 1289–1300.
- Graham D.Y., Smith J.L., Holmes G.I. et al.** (1985) Nonsteroidal anti-inflammatory effect of sulindac sulfoxide and sulfide on gastric mucosa. *Clin. Pharm. Ther.*, 38: 65–70.
- Hudson N., Balsitis M., Everitt S. et al.** (1993) Enhanced gastric mucosal leukotriene B<sub>4</sub> synthesis in patients taking non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Gut*, 34: 742–747.
- Kobayashi K., Fukuda T., Higuchi K. et al.** (1993) Role of leukotrienes in indomethacin-induced mucosal damage in rats. *J. Clin. Gastroenterol.*, 17: S11–S14.
- Rainsford K.D.** (1987) The effects of 5-lipoxygenase inhibitors and leukotriene antagonists on the development of gastric lesions induced by nonsteroidal anti-inflammatory drugs in mice. *Agents Actions*, 21: 316–319.
- Pihan G., Rogers C., Szabo S.** (1988) Vascular injury in acute gastric mucosal damage. Mediator role of leukotrienes. *Dig. Dis. Sci*, 33: 625–632.
- Liauw H.L., Ku E., Brandt K.D. et al.** (1985) Effects of Voltaren on arachidonic acid metabolism in arthritis patients. *Agents Actions*, 17: 195–199.
- Gonzalez E., de la Cruz C., de Nicolas R. et al.** (1994) Long-term effect of nonsteroidal anti-inflammatory drugs on the production of cytokines and other inflammatory mediators by blood cells of patients with osteoarthritis. *Agents Actions*, 41: 171–178.
- Clish C.B., Sun Y.P., Serhan C.N.** (2001) Identification of dual cyclooxygenase-eicosanoid oxidoreductase inhibitors: NSAIDs that inhibit PG-LX reductase/LTB(4) dehydrogenase. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 288: 868–874.

37. **Salter M., Strijbos P.J., Neale S. et al.** (1996) The nitric oxide-cyclic GMP pathway is required for nociceptive signalling at specific loci within the somatosensory pathway. *Neuroscience*, 73: 649–655.
38. **Ferreira S.H., Nakamura M.** (1979) I-Prostaglandin hyperalgesia, a cAMP/Ca<sup>2+</sup> dependent process. *Prostaglandins*, 18: 179–190.
39. **Duarte I.D.G., Lorenzetti B.B., Ferreira S.H.** (1990) Peripheral analgesia and activation of the nitric oxide-cyclic GMP pathway. *Eur. J. Pharmacol.*, 186: 289–293.
40. **Duarte I.D., dos Santos I.R., Lorenzetti B.B. et al.** (1992) Analgesia by direct antagonism of nociceptor sensitization involves the arginine-nitric oxide-cGMP pathway. *Eur. J. Pharmacol.*, 217: 225–227.
41. **Ferreira S.H., Duarte I.D., Lorenzetti B.B.** (1991) The molecular mechanism of action of peripheral morphine analgesia: stimulation of the cGMP system via nitric oxide release. *Eur. J. Pharmacol.*, 201: 121–122.
42. **Tonussi C.R., Ferreira S.H.** (1994) Mechanism of diclofenac analgesia: direct blockade of inflammatory sensitization. *Eur. J. Pharmacol.*, 251: 173–179.
43. **Asomoza-Espinosa R., Alonso-Lopez R., Mixcoatl-Zecuatl T. et al.** (2001) Sildenafil increases diclofenac antinociception in the formalin test. *Eur. J. Pharmacol.*, 418: 195–200.
44. **Fagni L., Bockaert J.** (1996) Effects of nitric oxide on glutamate-gated channels and other ionic channels. *J. Chem. Neuroanatomy*, 10: 231–240.
45. **Armstead W.M.** (1996) Role of ATP-sensitive K<sub>p</sub> channels in cGMP-mediated pial artery vasodilation. *Am. J. Physiol.*, 270: H423–H426.
46. **Carrier G.O., Fuchs L.C., Winecoff A.P. et al.** (1997) Nitrovasodilators relax mesenteric microvessels by cGMP-induced stimulation of Ca-activated K channels. *Am. J. Physiol.*, 273: H76–H84.
47. **Soares A.C., Duarte I.D.** (2001) Dibutyl-*cyclic GMP* induces peripheral antinociception via activation of ATP-sensitive K(b) channels in the rat PGE<sub>2</sub>-induced hyperalgesic paw. *Br. J. Pharmacol.*, 134: 127–131.
48. **Granados-Soto V., Flores-Murrieta F.J., Castaneda-Hernandez G. et al.** (1995) Evidence for the involvement of nitric oxide in the antinociceptive effect of ketorolac. *Eur. J. Pharmacol.*, 277: 281–284.
49. **Lazaro-Ibanez G.G., Torres-Lopez J.E., Granados-Soto V.** (2001) Participation of the nitric oxide-cyclic GMP-ATP-sensitive K(b) channel pathway in the antinociceptive action of ketorolac. *Eur. J. Pharmacol.*, 426: 39–44.
50. **Ortiz M.I., Granados-Soto V., Castaneda-Hernandez G.** (2003) The NO-cGMP-K<sub>p</sub> channel pathway participates in the antinociceptive effect of diclofenac, but not of indomethacin. *Pharmacol. Biochem. Behav.*, 76: 187–195.
51. **Deciga-Campos M., Lopez-Munoz F.J.** (2004) Participation of the L-arginine-nitric oxide-cyclic GMP-ATP-sensitive K<sub>p</sub> channel cascade in the antinociceptive effect of rofecoxib. *Eur. J. Pharmacol.*, 484: 193–199.
52. **Alves D.P., Tatsuo M.A., Leite R. et al.** (2004) Diclofenac-induced peripheral antinociception is associated with ATP-sensitive K<sub>p</sub> channels activation. *Life Sci*, 74: 2577–2591.
53. **Burian M., Geisslinger G.** (2005) COX-dependent mechanisms involved in the antinociceptive action of NSAIDs at central and peripheral sites. *Pharmacol. Ther.*, 107: 139–154.
54. **Okuyama S., Aihara H.** (1984) The mode of action of analgesic drugs in adjuvant arthritic rats as an experimental model of chronic inflammatory pain: possible central analgesic action of acidic nonsteroidal antiinflammatory drugs. *Jpn. J. Pharmacol.*, 35: 95–103.
55. **Sacerdote P., Monza G., Mantegazza P. et al.** (1985) Diclofenac and pirofen modify pituitary and hypothalamic beta-endorphin concentrations. *Pharmacol. Res. Commun.*, 17: 679–684.
56. **Martini A., Bondiolotti G.P., Sacerdote P. et al.** (1984) Diclofenac increases betaendorphin plasma concentrations. *J. Int. Med. Res.*, 12: 92–95.
57. **Bjorkman R.L., Hedner T., Hallman K.M. et al.** (1992) Localization of the central antinociceptive effects of diclofenac in the rat. *Brain. Res.*, 590: 66–73.
58. **Dionne R.A., McCullagh L.** (1998) Enhanced analgesia and suppression of plasma beta-endorphin by the S(b)-isomer of ibuprofen. *Clin. Pharmacol. Ther.*, 63: 694–701.
59. **Bjorkman R.** (1995) Central antinociceptive effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs and paracetamol. *Experimental studies in the rat. Acta Anaesthesiol. Scand.*, 103: 1–44.
60. **Bjorkman R., Hallman K.M., Hedner J. et al.** (1996) Non-steroidal antiinflammatory drug modulation of behavioral responses to intrathecal N-methyl-D-aspartate, but not to substance P and amino-methyl-isoxazole-propionic acid in the rat. *J. Clin. Pharmacol.*, 36: 20S–26S.
61. **Dong X.-D.** (2009) The analgesic action of topical diclofenac may be mediated through peripheral NMDA receptor antagonism. *Pain*, 147: 36–45.
62. **Edwards S.R., Mather L.E., Lin Y. et al.** (2000) Glutamate and kynurenate in the rat central nervous system following treatments with tail ischaemia or diclofenac. *J. Pharm. Pharmacol.*, 52: 59–66.
63. **Nasstrom J., Karlsson U., Post C.** (1992) Antinociceptive actions of different classes of excitatory amino acid receptor antagonists in mice. *Eur. J. Pharmacol.*, 212: 21–29.
64. **Schwieler L., Erhardt S., Erhardt C. et al.** (2005) Prostaglandin-mediated control of rat brain kynurenic acid synthesis – opposite actions by COX-1 and COX-2 isoforms. *J. Neural. Transm.*, 112: 863–872.
65. **Warner T.D., Mitchell J.A.** (2004) Cyclooxygenases: new forms, new inhibitors, and lessons from the clinic. *FASEB J.*, 18: 790–804.
66. **Steinbach G., Lynch P.M., Phillips R.K. et al.** (2000) The effect of celecoxib, a cyclooxygenase-2 inhibitor, in familial adenomatous polyposis. *N. Engl. J. Med.*, 342: 1946–1952.
67. **Sheng H., Shao J., Morrow J.D. et al.** (1998) Modulation of apoptosis and Bcl-2 expression by prostaglandin E<sub>2</sub> in human colon cancer cells. *Cancer. Res.*, 58: 362–366.
68. **Masferrer J.L., Leahy K.M., Koki A.T. et al.** (2000) Antiangiogenic and antitumor activities of cyclooxygenase-2 inhibitors. *Cancer. Res.*, 60: 1306–1311.
69. **Ledwith B.J., Pauley C.J., Wagner L.K. et al.** (1997) Induction of cyclooxygenase-2 expression by peroxisome proliferators and non-tetradecanoylphorbol 12,13-myristate-type tumor promoters in immortalized mouse liver cells. *J. Biol. Chem.*, 272: 3707–3714.
70. **Callejas N.A., Castrillo A., Bosca L. et al.** (1999) Inhibition of prostaglandin synthesis up-regulates cyclooxygenase-2 induced by lipopolysaccharide and peroxisomal proliferators. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 288: 1235–1241.
71. **Pontsler A.V., St Hilaire A., Marathe G.K. et al.** (2002) Cyclooxygenase-2 is induced in monocytes by peroxisome proliferator activated receptor gamma and oxidized alkyl phospholipids from oxidized low density lipoprotein. *J. Biol. Chem.*, 277: 13029–13036.
72. **Lehmann J.M., Lenhard J.M., Oliver B.B. et al.** (1997) Peroxisome proliferator-activated receptors alpha and gamma are activated by indomethacin and other non-steroidal anti-inflammatory drugs. *J. Biol. Chem.*, 272: 3406–3410.
73. **Lehmann J.M., Moore L.B., Smith-Oliver T.A. et al.** (1995) An antidiabetic thiazolidinedione is a high affinity ligand for peroxisome proliferator-activated receptor gamma (PPAR gamma). *J. Biol. Chem.*, 270: 12953–12956.
74. **Wick M., Hurteau G., Dessev C. et al.** (2002) Peroxisome proliferator-activated receptor-gamma is a target of nonsteroidal anti-inflammatory drugs mediating cyclooxygenase-independent inhibition of lung cancer cell growth. *Mol. Pharmacol.*, 62: 1207–1214.
75. **Adamson D.J., Frew D., Tatoud R. et al.** (2002) Diclofenac antagonizes peroxisome proliferator-activated receptor-gamma signaling. *Mol. Pharmacol.*, 61: 7–12.
76. **Kojo H., Fukagawa M., Tajima K. et al.** (2003) Evaluation of human peroxisome proliferator-activated receptor (PPAR) subtype selectivity of a variety of anti-inflammatory drugs based on a novel assay for PPAR delta(beta). *J. Pharmacol. Sci.*, 93: 347–355.
77. **Yamazaki R., Kusunoki N., Matsuzaki T. et al.** (2002) Non-steroidal anti-inflammatory drugs induce apoptosis in association with activation of peroxisome proliferator-activated receptor gamma in rheumatoid synovial cells. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 302: 18–25.



78. **Na H.K., Surh Y.J.** (2003) Peroxisome proliferator-activated receptor gamma (PPARgamma) ligands as bifunctional regulators of cell proliferation. *Biochem. Pharmacol.*, 66: 1381–1391.
79. **O'Connor T.M., O'Connell J., O'Brien D.I. et al.** (2004) The role of substance P in inflammatory disease. *J. Cell. Phys.*, 201: 167–180.
80. **Harrison S., Geppetti P., Substance P.** (2001) *Int. J. Biochem. Cell. Biol.*, 33: 555–576.
81. **Marshall K.W., Chiu B., Inman R.D.** (1990) Substance P and arthritis: analysis of plasma and synovial fluid levels. *Arthritis Rheum.*, 33: 87–90.
82. **Sacerdote P., Carrabba M., Galante A. et al.** (1995) Plasma and synovial fluid interleukin-1, interleukin-6 and substance P concentrations in rheumatoid arthritis patients: effect of the nonsteroidal anti-inflammatory drugs indomethacin, diclofenac and naproxen. *Inflam. Res.*, 44: 486–490.
83. **Holzer P.** (1991) Capsaicin: cellular targets, mechanisms of action, and selectivity for thin sensory neurons. *Pharmacol. Rev.*, 43: 143–201.
84. **Locatelli L., Sacerdote P., Mantegazza P. et al.** (1993) Effect of ibuprofen and diclofenac on the chemotaxis induced by substance P and transforming growth factor-beta on human monocytes and polymorphonuclear cells. *Int. J. Immunopharmacol.*, 15: 833–838.
85. **Locatelli L., Sacerdote P., Panerai A.E.** (1992) Effects of indomethacin and diclofenac on substance P induced chemotaxis of human monocytes and polymorphonuclear cells. *Pharmacol. Res.*, 25: 97–98.
86. **Andoh T., Katsube N., Maruyama M. et al.** (2001) Involvement of leukotriene B(4) in substance P-induced itch-associated response in mice. *J. Invest. Dermatol.*, 117: 1621–1626.
87. **Papworth J., Colville-Nash P., Alam C. et al.** (1997) The depletion of substance P by diclofenac in the mouse. *Eur. J. Pharmacol.*, 325: R1–R2.

88. **Komatsu H., Yaju H., Chiba K. et al.** (1991) Inhibition by cyclo-oxygenase inhibitors of interleukin-6 production by human peripheral blood mononuclear cells. *Int. J. Immunopharmacol.*, 13: 1137–1146.
89. **Tsuboi I., Tanaka H., Nakao M. et al.** (1995) Nonsteroidal anti-inflammatory drugs differentially regulate cytokine production in human lymphocytes: up-regulation of TNF, IFN-gamma and IL-2, in contrast to down-regulation of IL-6 production. *Cytokine*, 7: 372–379.
90. **Henrotin Y., de Leval X., Mathy-Hartet M. et al.** (2001) In vitro effects of aceclofenac and its metabolites on the production by chondrocytes of inflammatory mediators. *Inflam. Res.*, 50: 391–399.
91. **Mahdy A.M., Galley H.F., Abdel-Wahed M.A. et al.** (2002) Differential modulation of interleukin-6 and interleukin-10 by diclofenac in patients undergoing major surgery. *Br. J. Anaesth.*, 88: 797–802.
92. **Armstrong R.A.** (1996) Platelet prostanoid receptors. *Pharmacol. Ther.*, 72: 171–191.
93. **Selg E., Buccellati C., Andersson M. et al.** (2007) Antagonism of thromboxane receptors by diclofenac and lumiracoxib. *Br. J. Pharmacol.*, 152: 1185–1195.
94. **Voilley N., de Weille J., Mamet J. et al.** (2001) Nonsteroid anti-inflammatory drugs inhibit both the activity and the inflammation-induced expression of acid-sensing ion channels in nociceptors. *J. Neurosci.*, 21: 8026–8033.
95. **Dorofeeva N.A., Barygin O.I., Staruschenko A. et al.** (2008) Mechanisms of non-steroid anti-inflammatory drugs action on ASICs expressed in hippocampal interneurons. *J. Neurochem.*, 106: 429–441.
96. **Jones N.G., Slater R., Cadiou H. et al.** (2004) Acid-induced pain and its modulation in humans. *J. Neurosci.*, 24: 10974–10979.

*Евгения Лукьянчук*

## РЕФЕРАТИВНА ІНФОРМАЦІЯ

### Как укрепить кости и избавиться от остеопороза?

По материалам <http://www.mcgill.ca>

Согласно результатам исследования ученых из Университета Макгилла (McGill University), Канада, опубликованным в журнале «*Rejuvenation Research*», диетические добавки мелатонина могут способствовать укреплению костей у лиц пожилого возраста.

Процесс разрушения и образования костной ткани находится под влиянием циркадных ритмов. Костная ткань образуется определенными клетками, известными как остеобласты, которые активны в дневное время суток, и разрушается с помощью остеокластов, более активных в ночное время. С возрастом человек, как правило, спит меньше, и поэтому клетки, разрушающие костную ткань, становятся более активными. Это зачастую ускоряет процесс ее разрушения.

Ранее установлено, что мелатонин играет важную роль в регуляции «внутренних часов» человеческого организма и потенциально может помочь улучшить сон. Поэтому ученые предположили, что диетические добавки мелатонина, способствуя регуляции циркадных ритмов, могут снизить активность остеокластов и замедлить процесс разрушения костной ткани.

В ходе нового исследования ученые провели эксперимент на животных, возраст которых был

эквивалентен человеку в возрасте 60 лет. Так, животным в течение 10 нед (эквивалент 6-летнему периоду для человека) давали диетические добавки мелатонина, предварительно разведенные в воде. Затем ученые сравнили плотность и прочность костной ткани бедер животных, употреблявших диетические добавки мелатонина, и аналогичные показатели у животных контрольной группы.

После сравнения полученных результатов ученые выявили существенное увеличение объема и плотности костной ткани у животных, которые употребляли диетические добавки мелатонина, что свидетельствует о том, что мелатонин может оказаться полезным инструментом в борьбе с остеопорозом. Таким образом, употребление животными мелатонина, регулирующего циркадные ритмы, привело к повышению плотности, уменьшению ломкости и способствовало увеличению гибкости костей.

Следующий шаг ученых — определить, способен ли мелатонин предотвратить или фактически обратить вспять процесс разрушения костной ткани, а также будет ли мелатонин оказывать влияние на костную ткань лиц пожилого возраста, аналогичное таковому на костную ткань животных. В случае подтверждения данных результатов добавки мелатонина могут стать одним из методов профилактики остеопороза у лиц пожилого возраста.