

ВОЗМОЖНЫЕ МОЛЕКУЛЯРНЫЕ МЕХАНИЗМЫ РЕАЛИЗАЦИИ БИОЛОГИЧЕСКИХ ЭФФЕКТОВ МЕТРОНИДАЗОЛА

Попыхова Эра Борисовна

канд. биол. наук, старший научный сотрудник Центральной научно-исследовательской лаборатории Саратовского государственного медицинского университета им. В.И. Разумовского, РФ, г. Саратов

Possible molecular mechanisms for the realization of the biological effects of metronidazole

Era Popyhova

candidate of biological sciences, Senior Researcher, Central Research Laboratory, Saratov State Medical University named after V.I. Razumovsky, Saratov, Russia

Аннотация. Показано, что метронидазол является эффективным химиотерапевтическим противомикробным и противопаразитарным препаратом широкого спектра действия, подавляющим размножение анаэробных организмов. Кроме того, он проявляет цитопротекторные и иммуномодулирующие свойства.

Abstract. It was shown that metronidazole is an effective chemotherapeutic antimicrobial and antiparasitic drug with a wide spectrum of action, inhibiting the reproduction of anaerobic organisms. In addition, it exhibits cytoprotective and immunomodulating properties.

Ключевые слова: метронидазол; молекулярные механизмы; биологические эффекты.

Keywords: metronidazole; molecular mechanisms; biological effects.

Гетероциклические химические соединения нашли широкое практическое применение. Известно, что многие гетероциклические нитросоединения, проявляют разнообразную биологическую активность. В медицинской практике успешно используют лекарственные препараты, представляющие собой производные нитросоединений. Среди них наиболее известны препараты с антибактериальными свойствами – производные имидазола. Так, производные 5-нитроимидазола – представляют собой группу антипротозойных и антибактериальных препаратов широкого спектра действия, которые содержат гетероциклическую структуру, состоящую из ядра на основе имидазола с нитрогруппой NO₂ в положении 5 [1]. Давно и широко используется в медицинской практике представитель данной группы препаратов – метронидазол (МЗ) [1-(гидроксиэтил)-2-метил-5-нитроимидазол]. Его назначают при протозоозах (трихомониаз, лямблиоз и амебиаз), а также при инфекциях, вызванных анаэробными микроорганизмами [2]. Имеются данные литературы об эффективности использования МЗ в лечении больных язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки [3]. МЗ проявляет протекторное действие на клетки теплокровных

при влиянии на них факторов физической [4] и химической природы [3]. Однако, несмотря на большой опыт применения данного препарата в медицинской практике механизм его биологического действия до конца не изучен.

В связи с этим целью настоящей работы было проанализировать литературные данные о возможных молекулярных механизмах реализации биологических эффектов МЗ в организме человека и животных.

На протяжении длительного промежутка времени не угасает интерес к генерации, метаболизму и биологическим эффектам оксида азота (NO) в живом организме. В настоящее время доказано, что ряд патологических состояний организма обусловлен многообразием функций NO, связанных с его избытком или недостатком [5].

Некоторые авторы рассматривают МЗ в качестве про-лекарства, т.к. сам по себе он не проявляет бактериостатического действия и не влияет на состояние полинуклеотидов высших организмов [6]. Так, с помощью электрохимических методов было показано, что МЗ легко отдает анион-радикал, который вызывает деструкцию ДНК, РНК и других жизненно важных клеточных макромолекул, и поэтому анион-радикал считают ответственным за биологическую активность препарата [1].

МЗ может оказывать влияние на разные компоненты врожденного и приобретенного иммунитета [2]. Он регулирует уровень про- и противовоспалительных цитокинов [7], оказывает противовоспалительный эффект, ингибирует образование активных форм кислорода (АФК), влияет на гиперчувствительность замедленного типа [2].

Показано, что МЗ предотвращает прогрессию воспалительных изменений в легких морских свинок, страдающих анаэробной пневмонией за счет уменьшения анаэробной флоры и активации местного иммунитета [8].

Большой интерес представляют сведения об иммуотропных свойствах производных нитроимидазола [9]. В частности, показано, что МЗ обладает пролонгированным иммуностимулирующим и антимикробным действием. Иммунотерапия – относительно новое и динамично развивающееся направление в лечении различных заболеваний. Поэтому, создание новых иммуномодулирующих препаратов имеет важное значение для современной иммунологии и практической медицины, так как дает возможность лечить и предупреждать целый ряд заболеваний и патологических состояний человека. Кроме того, изучение подобных препаратов позволит получить новые данные, необходимые для понимания закономерностей функционирования и регуляции иммунной системы.

Авторы работы показали, что на фоне применения МЗ наблюдается снижение кишечного воспаления, вызванного приемом индометацина [10].

Также, в исследовании было продемонстрировано, что в присутствии МЗ наблюдается повышение гемолитической устойчивости эритроцитов крыс к действию додедилсульфата Na. Авторы предположили, что цитопротекторный эффект МЗ связан с его способностью снижать коэффициент диффузии приповерхностной воды биомембран [11], [12],[13].

С другой стороны, МЗ используется для повышения чувствительности опухолей к лучевой терапии. В опухолевой ткани из-за того, что рост кровеносных сосудов не успевает за ростом опухоли, наблюдается состояние гипоксии, которая вызывает снижение эффективности лучевой терапии. Было показано, что многие производные нитроимидазола, в том числе МЗ, усиливают повреждение опухоли путем избирательного повышения радиочувствительности клеток, находящихся в состоянии гипоксии. Этот процесс происходит за счет ферментативного превращения МЗ в опухолевых клетках с образованием АФК, которые сами вызывают повреждение опухолевых клеток, поскольку в них не достаточно активно работает система антиоксидантной защиты [6], [14].

Таким образом, на основании анализа данных литературы можно заключить, что МЗ является эффективным противопаразитарным и противомикробным средством, используемым для лечения анаэробных инфекций различной локализации. Выявлено, что МЗ обладает

иммуномодулирующим и цитопротекторным эффектами, молекулярные механизмы которых требуют дальнейшего изучения и уточнения.

Список литературы:

1. Граник В.Г. Биотрансформация лекарственных препаратов, принадлежащих к ряду азотсодержащих гетероциклов. Известия Академии наук. Серия химическая. 2010. № 1. С. 1-36.
2. Shakir L., Javeed A., Ashraf M., Riaz A. Metronidazole and the immune system. Pharmazie. 2011. 66. P. 393-398. doi:10.1691/ph.2011.0790
3. Кузнецов П.Е., Попыхова Э.Б., Рогачева С.М., Евлаков К.И. Влияние 1-(2'-гидроксиэтил)-2-метил-5-нитроимидазола на состояние воды в примембранной области эритроцитов и их моделей. Биомедицинская химия. 2005. Т. 51, вып. 6. С. 649-655.
4. Rogacheva S.M., Popykhova E.B., Kuznetsov P.E. Combined effect of electromagnetic radiation of extremely high frequencies and chemical compounds on biological objects. Toxicology Letters. 2006. Vol.164, №S. P. S123.
5. Васина Л.В., Петрищев Н.Н., Власов Т.Д. Эндотелиальная дисфункция и ее основные маркеры. Регионарное кровообращение и микроциркуляция. 2017. Т. 16, № 1. С. 4-15.
6. Падейская Е.Н. Метронидазол – антимикробный препарат для лечения бактериальных и протозойных инфекций. РМЖ. 2005. №14. С. 909.
7. Belardelli F., Ferrantini M. Cytokines as a link between innate and adaptive antitumor immunity. Trends Immunol. 2002. 23. P. 201-208.
8. Shroit I.G., Anisimova L.A., Khodyreva G.D., Kozliuk A.S., Bukova V.E. Effect of metronidazole on the course of experimental anaerobic streptococcal pneumonia. Zh Mikrobiol Epidemiol Immunobiol. 1986. P. 21-24.
9. Студенцов Е.П., Рамш С.М., Казурова Н.Г. и др. Адаптогены и родственные группы лекарственных препаратов — 50 лет поисков. Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. 2013. Т.11, №4. С.3-43.
10. Leite A.Z.A., Sipahi A.M., Coelho A.M.M. et al. Protective effect of metronidazole on uncoupling mitochondrial oxidative phosphorylation induced by NSAID: a new mechanism. Gut. 2001. 48. P.163-167.
11. Popykhova E.B., Rogacheva S.M. Protective effect of metronidazole low concentrations on the cell membranes. Toxicology Letters. 2005. Vol.158, №S1. P. 57-58.
12. Попыхова Э.Б., Мавлюдова А.Ш., Тяпаева Г.И., Кузнецов П.Е. Влияние 1-(2'-гидроксиэтил)-2-метил-5-нитроимидазола на состояние водной фазы. Вестник Саратовского госагроуниверситета им. Н.И. Вавилова. 2005. №5-2. С.16-17.
13. Попыхова Э.Б. Влияние метронидазола на подвижность приповерхностной воды клеток и липосом. Вятский медицинский вестник. 2005. №1. С.72-73.
14. Zwawiak J., Zaprutko L. The Structure and Activity of Double-Nitroimidazoles. A Mini-Review. Sci. Pharm. 2018. 86. P. 30. doi:10.3390/scipharm86030030