РАЗРАБОТКА ИНФУЗИОННЫХ РАСТВОРОВ НА ОСНОВЕ ВЫСОКООЧИЩЕННЫХ АМИНОКИСЛОТ С ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИ ДЕТЕРМИНИРОВАННЫМ СОСТАВОМ

Л.И. Нефёдов, А.В. Каравай, П.А. Каравай

Гродненский государственный университет им. Я. Купалы;
Гродненский государственный медицинский университет

В современных условиях в комплексе лечения одно из ведущих мест занимает инфузионно-трансфузионная терапия, в основе которой лежит применение кровезаменителей [1–5].

Вместе с тем до настоящего времени не разработано эффективных трансфузионных сред, способных длительно циркулировать в крови, улучшать гемодинамику, микроциркуляцию и одновременно обладать направленным метаболическим (регуляторным) действием на ключевые обменные реакции и функции. Так, использование для инфузионной терапии плазмозаменителей способствует реализации одной или нескольких задач, оставляя не менее важные на втором плане, что усложняет максимально адекватное лечение [6].

В последнее время в экспериментальной и клинической трансфузиологии все большее предпочтение отдается разработке и применению многокомпонентных кровезамещающих растворов полифункционального действия. Значимое место в этом направлении занимают растворы искусственных смесей высокоочищенных субстанций аминокислот. При этом средства на основе аминокислот (Полиамин» (Россия), «Аминостерил КЕ 10%» (ФРГ), «Вамин» (Швеция), «Фриамин» (США) и многие другие разработаны в первую очередь на основе суточной потребности в белке для поддержания положительного азотистого баланса и применяются прежде всего с заместительной целью [1–8].

Кроме того, на основе органной специфики и особенностей межорганного метаболизма для реализации биохимически обоснованного действия отдельных аминокислот разработаны и применяются специализированные рецептуры их искусственных смесей, сочетающие условия парентерального питания и патогенетической коррекции патологии печени («гепааминозоли»), почек («нефроамины») или применения в педиатрической практике («аминопед»). Такие аминокислотные растворы содержат значимо больше (разветвленные) или меньше (ароматические, серосодержащие) количества отдельных субстанций аминокислот или включают главным образом (нефро) незаменимые аминокислоты. При оценке эффективности этой группы аминозолей пользуются результатами клинических лабораторных исследований и критериями их специфической фармакологической активности. Перечисленные свойства указанных аминозолей для парентерального питания на практике определяют необходимость их комбинированного (сочетанного или последовательного) применения со средствами других групп, что усложняет выполнение терапевтических мероприятий и способно вызвать аминокислотный дисбаланс [9–13].

Известно, что свободные аминокислоты представлены широким спектром родственных по химической структуре соединений, формирующих в физиологических жидкостях аминокислотный фонд. Количественное определение их пула способствует ранней диагностике различных заболеваний, включая диабет, рак, патологию сердечно-сосудистой системы, почек и печени [9–16].

Одновременно убедительно продемонстрировано, что устранение или коррекция изменений промежуточного обмена веществ при инфузионной терапии может быть достигнуто применением отдельных аминокислот и их дериватов в качестве универсальных природных биорегуляторов — соединений, влияющих непосредственно на механизмы клеточного метаболизма в физиологических (эндогенных) концентрациях. Это основано на многочисленных доказательствах значимости аминокислот не только в качестве строительных блоков для биосинтеза белков, но сигнальных молекул и модификаторов биологических реакций, предшественников широкого спектра биорегуляторов, играющих ключевую роль в интеграции основных метаболических потоков [14–19]. Накопленный опыт клинического использования отечественных и зарубежных средств отдельных высокоочищенных аминокислот («Таурин», «Лейцин», «Триптофан») или их миникомпозиций («Тавамин», «Триптамин», «Нейрамин»,) свидетельствуют о возможности применения многокомпонентных растворов аминокислот с концентрацией каждого соединения, рассчитанной в соответствии с его метаболическим профилем в крови человека при конкретном заболевании [16–18].

Предлагаемая методология разработки рецептур новых многокомпонентных кровезамещающих растворов на основе аминокислот и родственных соединений, предназначенных для коррекции метаболического дисбаланса, возникающего при различных заболеваниях, основана на применении результатов исследования закономерностей формирования аминокислотного фонда в биологических жидкостях и тканях человека при различных патологических состояниях. Состав и количества высокоочищенных аминокислот в таких инфузионных кровезамещающих растворах должен определяется прежде всего их физиологическими (эндогенными, регуляторными) концентрациями, что отличает их от традиционно применяемых растворов аминокислот для парентерального питания, где содержание их компонентов рассчитывается исходя из суточной потребности в них организма человека без учета регуляторного действия вводимых соединений [20].

Предлагаемые для разработки многокомпонентные кровезамещающие растворы на основе аминокислот и их метаболитов благодаря высокой степени полифункциональности, биосовместимости, отсутствию антигенных свойств и стабильной гемодинамической эффективности, должны обладать комплексным действием в направлении «метаболического комфорта» и, сочетая в себе не только различные функции кровезаменителей, быть абсолютно безопасными, не вызывающими развитие аллергических реакций, предупреждающими развитие осложнений, вызванных повреждениями различного генеза.

Методология наших разработок базируется:

1. На исследовании физиологических концентраций свободных аминокислот, их производных, предшественников и метаболитов и маркерных биохимических параметров у практически здоровых доноров и страдающих различными патологиями.

Репозиторий БГМУ

2. Создании единой базы данных по исследуемым показателям, построение эмпирической математической модели, включающей патогенетические маркёры конкретной патологии и аминокислотные профили плазмы крови.

3. Разработке рецептур специализированных композиций инфузионных гемокорректоров на основе аминокислот и их производных.

Разработка и создание в Республике Беларусь новых многокомпонентных отечественных аминокислотных смесей в соответствии с патогенетически детерминированными изменениями их физиологических концентраций для ликвидации аминокислотного дисбаланса и метаболической терапии по конкретным показаниям является одним из элементов эксплуатации регуляторного действия соединений этого класса.

DEVELOPMENT OF INFUSION SOLUTIONS BASED ON HIGHLY PURIFIED AMINO ACIDS WITH PATHOGENETIC DETERMINISTIC COMPOSITION

L.I. Nefyodov, A.V. Karavay, P.A. Karavay

As a practical application of the regulatory action of amino acids and their derivatives for the elimination of amino acid imbalance and metabolic therapy for specific indications proposes a methodology for the development of new multi-local amino acid mixtures according to the pathogenesis deterministic changes in their physiological concentrations. The methodology proposed development can be tested in collaboration with the Ministry of Health, specialized institutions NASB and GCST of Republic of Belarus.

Литература

1. Вретлинд, А. Клиническое питание / А. Вретлинд, А.Суджян. — Стокгольм; М., 1990. — 354 с.

2. Руководство по парентеральному и энтеральному питанию / Под общ. ред. И.Е. Хорошилова. — СПб.: Нордмедиздат, 2000. — 376 с.

3. Константинов, Б.А. Трансфузиология в хирургии / Б.А. Константинов, А.А. Рагимов, С.А. Дадвани. — М.: АИР АРТ, 2000. — 525 с.

4. Анализ рынка ряда групп инфузионных растворов в РФ: аналит. отчет. — СПб.: Цитомед-маркетинг, 2001. — 135 с.

5. Практическая трансфузиология / Под ред. Г.И. Козинца. — М.: Практ. медицина, 2005. — 544 с.

6. Мокеев, И.Н. Инфузионно-трансфузионная терапия: справочник / И.Н. Мокеев. — М.: Изд-во Мокеева, 1998. — 232 с.

7. European Pharmacopoeia. — 5th ed. — Strasbourg: Council of Europe, 2004. — 2779 p.

8. USP 28. The United States Pharmacopeia. NF 23 The National Formulary. — Rockville, 2005. — 3187 p.

9. Lubec, C. Amino acids (chemistry, biology, medicine) / C. Lubec, J.A. Rosental. — N.Y.: Escom, 1990. — 1196 p.

10. Нефёдов, Л.И. Формирование фонда свободных аминокислот и их производных в условиях метаболического дисбаланса: автореф. дис. ... д-ра мед. наук: 03.00.04 / Л.И. Нефёдов; ИРБ НАНБ. — Минск, 1993. — 34 с.

11. Нефёдов Л.И. Таурин / Л.И. Нефёдов. — Гродно: ГОУТ, 1999. — 140 с.

12. Нефёдов, Л.И. Результаты и перспективы применения аминокислот и их производных в качестве универсальных природных регуляторов обмена веществ и новых лекарственных препаратов / Л.И. Нефедов // Мед. новости. — 2000. — № 7. — С. 9–13.

13. Amino acids and their derivatives: proc. of Int. Symp. / Ed. by V. Soldatov, L. Nefyodov. — Grodno, 1996. — 125 p.

14. Biological activity and transport of drugs: proc of Internat. Symp. / Ed. by L. Nefyodov. — Grodno, 1999. — 189 p.

15. VI Ordinary General Assembly Society of Biochemistry of Belarus: proc of Int. Symp. / Ed. by L. Nefyodov. — Grodno, 2000. — 225 p.

16. Amino Acids And Their Derivatives: proc of Int. Symp. / Ed. by L. Nefyodov. — Grodno, 2001. — 124 p.

17. Нефёдов, Л.И. Итоги исследований и разработок биохимии азотсодержащих соединений природного происхождения: методология эксплуатации биологических свойств в качестве универсальных природных регуляторов обмена веществ и лекарственных препаратов / Л.И. Нефёдов // [Электронный ресурс]. — 2010. — Режим доступа: http://www.nil.grsu.by/index.php?page=index. — Дата доступа: 10.06.2014.

18. Механизмы регуляции метаболического баланса: результаты и перспективы применения аминокислот и их композиций в качестве универсальных биологически активных природных регуляторов направленного действия и эффективных лекарственных препаратов / Л.И. Нефёдов [и др.] // Весці НАН Беларуси. Сер. биол. наук. — 1998. — № 4. — С. 62–70.

19. Meijer, A. Amino acids as regulators and components of nonproteinogenic pathways / A.Meijer // J. Nutrition. — 2003. — Vol. 6, № 1. — P. 243–257.

20. Nefyodov, L.I. Planowa regulacja rawnowagi metabolizmu aminokwasami i strategia ich zastosowania w jakoaci nowych efektywnych preparataw leczniczych / L.I. Nefyodov // XXXVII Zjazd Polskiego towarzystwa biochemicznego, Torun, Sept. 10–14. — Torun, 2001. — S. 327.

Репозиторий БГМУ