

ИЗУЧЕНИЕ УЛЬЦЕРОГЕННОГО И МЕСТНОРАЗДРАЖАЮЩЕГО ДЕЙСТВИЯ АЛЮМЕТОКСИФЕНИЛАНА

А.В.Таран

Национальный фармацевтический университет (Харьков)

Вступление

Современные нестероидные противовоспалительные средства нашли широкое применение в ревматологической практике [2,5]. Однако наряду с их противовоспалительным и анальгетическим действием они могут оказывать побочное действие, что подтверждено многочисленными исследованиями [6,7]. В то время как неселективные НПВС таят угрозу развития язвенного поражения желудочно-кишечного тракта [11], вследствие снижения синтеза гастропротекторных простагландинов, селективные блокаторы ЦОГ-2 [13,14] несут угрозу развития тромботических осложнений, в том числе инфаркта миокарда [9,10,15].

В результате структурно-фармакологического анализа результатов экспериментального изучения сульфамойльных производных галоидбензойной и N-фенилантраниловой кислот для доклинического изучения было отобрано соединение 3-метилсульфамойл-4-N-фенилантраниловой кислоты (условное название - алюметоксифенилан), обладающее выраженным противовоспалительным и анальгезирующим действием.

Для выяснения безопасности нового фармакологического вещества изучено влияние алюметоксифенилана на слизистую желудка и двенадцатиперстной кишки у лабораторных животных. Определение характера и выраженности ее повреждения на организм экспериментальных животных является целью доклинических токсикологических исследований [7]. Ранее выполненными исследованиями нами установлена низкая токсичность алюметоксифенилана, который обладает широким спектром фармакологической активности.

Связь работы с научными программами, планами, темами: работа выполнена в соответствии с основным планом научно-исследовательских работ (НИР) Национального фармацевтического университета и является фрагментом НИР "Создание новых лекарственных препаратов" (№ государственной регистрации 0108U007008).

Цель исследования - изучение возможного ulcerогенного и местнораздражающего действия алюметоксифенилана на лабораторных животных.

Материалы и методы исследования

Исследование повреждающего действия алюметоксифенилана на слизистую желудка и двенадцатиперстной кишки изучено в опытах на белых крысах линии Вистар обоего пола массой 140-170 г по методу E.Marazzi-Uberti [12]. Голодавшим, в течение 24 часов, крысам с помощью специального металлического зонда однократно внутривентрикулярно, вводили раствор алюметоксифенилана в дозе 7, 14,3, 50 и 100 мг/кг. Спустя 4 часа после введения исследуемых веществ под эфирным наркозом проводили эвтаназию животных методом мгновенной декапитации и проводили осмотр и патоморфологические исследования желудочно-кишечного тракта [3]. Степень повреждения желудка и кишечника оценивали в баллах: 0-баллов - отсутствие повреждения, 1 балл - от 1 до 3 небольших язв, 2 - балла - более 3 небольших язв, 3 балла - язва значительных размеров и несколько небольших язв, 4 балла - несколько больших язв, 5 баллов - прободная язва. Кроме того, симптомы, предшествующие образованию деструкции в желудке и указывающие на определенные трофические нарушения в его слизистой (отек, гиперемия, инъекция сосудов, кровоизлияния), оценивали в 0,5 балла. В каждой серии определяли процент животных с повреждением слизистой желудка и кишечника. Индекс изъязвления (ИИ) рассчитывали по формуле:

$$\text{ИИ} = \frac{\text{степень изъязвления} \cdot \% \text{ животных с язвами}}{100}$$

Повторно в течение 14 дней алюметоксифенилан вводили 10 крысам в дозе ED_{50} (14,3 мг/кг) ежедневно однократно.

Макроскопические исследования желудка и кишечника проводили через 14 суток [4].

Проведено изучение влияния алюмоксифениланина на желудок и кишечник в условиях вызванных этаноловых язв желудка. Опыты были проведены на белых крысах линии Вистар массой 140-180 г. В каждой серии было по 10 животных. Изъязвления слизистой желудка вызывали введением голодавшим животным в течение 24 часов абсолютного спирта в количестве 5 мл/кг [3].

Изучение местнораздражающего действия алюмоксифениланина проведено на кроликах породы Шиншилла массой 2,6 - 3,2 кг. Раствор 2,5% водной суспензии алюмоксифениланина, стабилизированного твином-80 вводили ежедневно с помощью пипетки по 1-2 капли в конъюнктивальный мешок глаза кроликов в течение 5 дней. После введения раствора алюмоксифениланина в конъюнктиву глаза наблюдение за животными проводили в течение 6 часов [1].

На протяжении проводимых экспериментальных исследований с животными обращались в соответствии с положениями Международных принципов Европейской конвенции по защите позвоночных животных, которых используют для экспериментов и других научных целей (Страсбург, 18.03.1986) [3].

Полученные данные обрабатывали методом параметрической статистики с использованием t-критерия Стьюдента [8].

Полученные результаты и их обсуждение

Результаты полученных экспериментальных данных представлены в таблице 1. При макроскопическом изучении желудка и двенадцатиперстной кишки у животных установлено, что алюмоксифениланин в дозе 7 и 14,3 мг/кг не вызывал повреждения слизистой и симптомов, предшествующих образованию деструкции - инъекции сосудов, сглаженности складок, отека слизистой желудка и кишечника. Слабое ulcerogenное действие алюмоксифениланина проявлялось после введения в дозе 50 мг/кг. Повреждение слизистой было выявлено у одной крысы, степень повреждения слизистой оболочки желудка составила 0,2 балла, а индекс изъязвления составил

0,02. В дозе 100 мг/кг алюмоксифениланин вызывал степень повреждения слизистой оболочки желудка у 40% крыс и была оценена 0,3 балла, а индекс изъязвления составил 0,12, что в 26 раз меньше, чем при введении ацетилсалициловой кислоты в дозе 100 мг/кг.

Ацетилсалициловая кислота в исследуемых дозах вызывает слушивание клеток эпителия, геморрагическое воспаление слизистой оболочки желудка и 12-перстной кишки. Минимальная степень повреждения наблюдали у ацетилсалициловой кислоты в дозе 10 мг/кг, которая составила 0,6 балла (индекс изъязвления 0,24). В дозе 100 и 500 мг/кг ацетилсалициловая кислота вызывала повреждение слизистой желудка у 90-100% животных, степень повреждения слизистой оболочки желудка составила 3,1-3,84 балла (индекс изъязвления 2,79-3,84) (табл.1).

Таблица 1

Повреждающее действие алюмоксифениланина и ацетилсалициловой кислоты на слизистую желудочно-кишечного тракта у крыс (n = 10)

Серия опытов	Доза мг/кг	% Крыс с повреждением слизистой желудка в	Степень повреждения, баллы	Индекс изъязвления
Алюмоксифениланин	7,0	0	0	0
Алюмоксифениланин	14,3	0	0	0
Алюмоксифениланин	50,0	10	0,2±0,06	0,02
Алюмоксифениланин	100,0	40	0,3±0,08	0,12
Ацетилсалицил. к-та	10,0	40	0,6±0,14	0,24
Ацетилсалицил. к-та	100,0	90	3,10±0,03	2,79
Ацетилсалицил. к-та	500,0	100	3,84±0,03	3,84

В опытах на белых крысах линии Вистар также изучено влияние алюмоксифениланина на слизистую желудка и кишечника в условиях экспериментальных язв вызванных этанолом. Анализ представленных данных показал, что после введения алюмоксифениланина в дозах 7 и 14,3 мг/кг наблюдалась тенденция к уменьшению степени повреждения слизистой оболочки желудка (индекс изъязвления 1,6 и 2,2 соответственно)

в сравнении с контролем, для которого индекс изъязвления был равен 3,6. Ацетилсалициловая кислота потенцировала ulcerогенное действие этанола. Значительное влияние наблюдалось после введения ацетилсалициловой кислоты в дозе 100 мг/кг, индекс изъязвления равен 4,2 (табл.2).

Таблица 2

Изучение ulcerогенного действия фуксамета и ацетилсалициловой кислоты на модели этаноловых язв у крыс

Серия опытов	Доза мг/кг	% Крыс с повреждением слизистой желудка	Степень повреждения	Индекс изъязвления
Контроль	-	100	3,6±0,42	3,6
Алюметоксифенилан	7,0	100	1,6±0,08	1,6
Алюметоксифенилан	14,3	100	2,2±0,13	2,2
Алюметоксифенилан	50,0	100	2,6±0,12	2,6
Ацетилсалицил. к-та	10,0	100	2,8±0,09	2,8
Ацетилсалицил. к-та	100,0	100	4,2±0,37	4,2

Таким образом, ulcerогенное действие алюметоксифенилана на слизистую оболочку желудка голодавших животных проявляется лишь в дозах, превышающих ED_{50} . В отличие от аспирина после введения алюметоксифенилана наблюдается тенденция к уменьшению ulcerогенное действие этанола.

Исследование местнораздражающего действия проведено на кроликах породы Шиншилла. После ежедневного однократного введения алюметоксифенилана по 1-2 капли конъюнктивальный мешок глаза кролика 2,5% водной суспензии в течение 5 дней. Установлено, что через 6 часов после закапывания алюметоксифенилана диаметр зрачков глаза у кроликов не изменялся. У кроликов алюметоксифенилан не вызывал отека век, помутнение роговицы, слезотечения, токсикодермии и конъюнктивитов. У одного кролика, через 2 часа после закапывания, наблюдали слабо выраженную гиперемию конъюнктивы глаза, которая сошла через 5 часов. Результаты проведенных исследований у других кроликов не выявили патоморфологических изменений слизистой конъюнктивы глаз.

Выводы

1. Алюметоксифенилан не обладает местнораздражающим действием.
2. В дозе ED_{50} алюметоксифенилан не оказывает ulcerогенного действия.
3. Алюметоксифенилан уменьшает ulcerогенное действие этилового спирта.
4. Проведенные исследования показали перспективность дальнейшего изучения безопасности алюметоксифенилана.

Литература

1. Гацура В.В. Методы первичного фармакологического исследования биологически активных веществ / В.В.Гацура. - М.: Медицина, 1974. - 143 с.
2. Деревянченко Л.И. Новейший справочник лекарственных препаратов / Л.И.Деревянченко. - Белгород: Клуб семейного досуга, 2008. - С. 6-49.
3. Експериментальне вивчення токсичної дії потенційних лікарських засобів / В.М.Коваленко, О.В.Стефанов, Ю.М.Максимов, І.М.Трахтенберг // Доклінічні дослідження лікарських засобів: метод. рек. / за ред. член-кор.АМН України О.В. Стефанова. - К.: Авіцена, 2001. - С. 74-97.
4. Лабораторные методы исследования в клинике : справочник / Меншиков В.В., Денекторская А.И., Золотницкая Р.П. и др. ; под ред. В.В.Меньшикова. - М.: Медицина, 1987. - 368 с.
5. Машковский М.Д. Лекарственные средства / М.Д. Машковский. - [15-е изд., перераб., испр. и доп.]. - М.: Новая волна, 2005. - 1200 с.
6. Насонов Е.Л. Сегодня в изучении патогенеза ревматических болезней на первый план выходят исследования механизмов хронического воспаления / Е.Л. Насонов // Фарматека. - 2005. - № 7. - С. 10-14.
7. НПВП-ассоциированное заболевание желудочно-кишечного тракта при ревматизме в России / Каратеев А.Е., Коновалова Н.Н., Литовченко А.А. [и др.] // Клиническая

медицина. - 2005. - № 5. - С. 33-38.

8. Сернов Л.Н. Элементы экспериментальной фармакологии / Л.Н.Сернов, В.В.Гацура. - М., 2000. - 320 с.

9. Bennet A. Nimesulid: an NSAID that preferentially inhibits COX-2, and has various unique pharmacological activities / A.Bennet, G.Villa // *Exp. Opin. Pharmacotherapy*. - 2000. - № 1. - P. 277-286.

10. Gastroprotective therapy and risk of gastrointestinal ulcers: risk reduction by COX 2 therapy / F.Wolfe, J.Anderson, T.A.Burke [e.a.] // *J. Rheumatol.* - 2002. - Vol. 29. - P. 467-473.

11. Lapane K.I. The effect of nonsteroidal antiinflammatory drugs on the use of gastroprotective medication in people with arthritis / K.L.Lapane, S. Pettiti // *Am. J. Manag. Care.* - 2001. - Vol. 7. - P. 402-408.

12. Marrasi-Uberti E. The experimental gastric ulcer from histamin in guinea-pigs. Rept.II. Methodology for biologically controlling the antiulcer activity of drugs / E.Marrasi-Uberti, C.Turba // *Med.Exptl.* - 1961. - № 1. - P. 9-14.

13. Risk of acute myocardial infarction and sudden cardiac death in patients treated with cyclooxygenase 2 selective and non-selective non-steroidal anti-inflammatory drugs: nested case-control study / D.J.Graham, D.Campen, R.Hui [e.a.] // *Lancet.* - 2005. - Vol. 365. - P. 475-481.

14. Risk of congestive heartfailure with nonsteroidal antiinflammatory drugs and selective Cyclooxygenase 2 inhibitors: a class effect? / M.Hudson, E.Rahme, H.Richard, L.Pilote // *Arthritis Rheum.* - 2007. - Vol. 57, № 33. - P. 516-523.

15. Risk of death or reinfarction associated with the use of selective cyclooxygenase-2 inhibitors and nonselective nonsteroidal antiinflammatory drugs after acute myocardial infarction / G.Gislason, S.Jacobsen, J.Rasmussen [e.a.] // *Circulation.* - 2006. - Vol. 113, № 25. - P. 2906-2913.

Резюме

Таран А.В. Изучение ульцерогенного и местнораздражающего действия алюметоксифениллана.

В работе представлены исследования ульцерогенного и местнораздражающего действия алюметоксифениллана. Установлено, что ульцерогенное действие данного вещества на слизистую оболочку желудка крыс проявляется лишь в дозах, которые превышают ЕД50 более чем 2,6 раза. В отличие от ацетилсалициловой кислоты, алюметоксифенилан уменьшает ульцерогенное действие этанола.

Ключевые слова: алюметоксифенилан, ульцерогенное и местнораздражающее действие

Резюме

Таран А.В. Вивчення ульцерогенної та місцевоподразнюючої дії алюметоксифенілана.

В роботі представлені дослідження вивчення ульцерогенної та місцевоподразнюючої дії алюметоксифенілану. Показано, що ульцерогенна дія даної сполуки на слизову оболонку шлунка щурів проявляється лише в дозах, які перевищують ЕД50 більш ніж у 2,6 разів. На відміну від ацетилсалицилової кислоти, алюметоксифенілан зменшує ульцерогенну дію етанолу.

Ключові слова: алюметоксифенілан, ульцерогенна та місцевоподразнююча дія

Summary

Taran A.V. The study of ulcerogenic and local irritating action of alumetoxiphenilan study.

This work includes the research of possible ulcerogenic and local irritating action of alumetoxiphenilin. It's been faced that ulcerogenic action of the mentioned compound to the stomach mucous tunic rats reveals just in dosage that exceeds ED50 more than 2.6 time. Unlike acetylsalicylic acid, alumetoxiphenilin doesn't potentate ulcerogenic action of ethanol.

Key words: alumetoxiphenilin, ulcerogenic and local irritating action.

Рецензент: д.афв.н., проф. О.П.Гудзенко