

лоты, которая в дозе 2,7 мг/кг увеличивает длительность этаминал-натриевого сна на 180,6%. Замена в фенильном фрагменте молекулы 5-(N,N-диэтилсульфамойл)-N-фенилантраниловой кислоты 3'-метильного (соед.27) радикала на 2',5'-диметильный (соед.29), 2'-метильный (соед.26), 4'-метильный (соед.28) приводит к уменьшению потенцирования действия этаминал-натрия.

Ключевые слова: 5-сульфамойлзамещенные фенилантраниловой и бензойной кислот, депримирующая активность, аналептическая активность.

Резюме

Григорьева Л.В. Дослідження взаємодії 5-сульфамойлзаміщених фенілантранілової та бензойної кислот з етамінал-натрієм.

У дослідях з барбітуратами найбільшу депримуєчу активність виявила сполука № 9 - натрієва сіль 4-хлор-5-(N,N-диетилсульфамойл)-N-3'-метоксифенілантранілової кислоти, яка у дозі 2,7 мг/кг збільшує тривалість етамінал-натрієвого сну на 180,6%. Заміна у фенільному фрагменті молекули 5-(N,N-диетилсульфамойл)-N-фенілантранілової кислоти 3'-метильного (спол. 27) радикалу на 2',5'-диметильний (спол. 29), 2'-метильний (спол. 26), 4'-метильний (спол. 28) призведе до зменшення потенціювання дії етамінал-натрію.

Ключові слова: 5-сульфамойлзаміщені фенілантранілової та бензойної кислот, депримуєча активність, аналептична активність.

Summary

Grygoryeva L.V. Interaction investigation of 5-sulfamoylsubstituted of phenylantranilic and benzoic acids with ethaminal-sodium.

Investigation of 5-sulfamoylsubstituted of phenylantranilic and benzoic acids influence on nervous system has been carried out by the test of interaction with barbiturates. The compound 9 - sodium salt 4-chlor-5-(N,N-diethylsulphamoyl)-N-3'-methoxyphenylantranilylic acid, which in 2,7 mg/kg dose increases the duration of ethaminal-sodium dream for 180,6% has shown the biggest deprimic effect in the test with barbiturates. Molecule substitutijn in the phenylic fragment 5-(N,N-diethylsulphamoyl)-N-phenylantranilylic acid 3'-methylic (compound 27) radical for 2',5'-dimethylic (compound 29), 2'-methylic (compound 26), 4'-methylic (compound 28) leads to decreasing of the potentiating ethaminal-sodium action.

Key words: 5-sulfamoylsubstituted of phenylantranilic and benzoic acids, deprimic activity, analeptic activity.

Рецензент: д.мед.н., проф. Л.В.Савченкова

УДК. 615.216.2:547.857.4

ИЗУЧЕНИЕ ВОЗМОЖНОГО УЛЬЦЕРОГЕННОГО И МЕСТНОРАЗДРАЖАЮЩЕГО ДЕЙСТВИЯ ДИХЛОРСУЛЬФАБЕНА

В.Е.Кашута

Национальный фармацевтический университет (Харьков)

Вступление

В настоящее время в ревматологии широко применяются нестероидные противовоспалительные препараты, обладающие анальгетическими и противовоспалительными свойствами [2, 9,10,13]. Однако их длительное применение в практической медицине связано с риском развития побочных реакций- гастропатии, нефропатии, проявлением ulcerогенного действия [5,6].

Ульцерогенное действие нестероидных противовоспалительных средств является одним из наиболее частых осложнений лекарственной терапии [11,12]. В связи с этим было изучено влияние дихлорсульфабена на слизистую желудка и двенадцатиперстной кишки у лабораторных животных. Оценка безопасности нового фармакологического вещества дихлорсульфабена β -(4-оксибензилен)-гидразид-2-бром-5-сульфамойлбензойной кислоты, определение характера и выраженности ее повреждающего действия на организм экспериментальных животных является целью доклинических токсикологических исследований [2,5,7,4]. Установлено, что дихлорсульфабен является матолоксичным веществом и обладает широким спектром фармакологической активности.

Связь работы с научными программами, планами, темами. Работа выполнена по программе научно-исследовательских работ Национального фармацевтического университета по проблеме "Создание новых лекарственных препаратов" (№ государственной регистрации 0198U007008).

Цель исследования - изучение возможного ulcerогенного и местнораздражающего действия дихлорсульфабена в опытах на лабораторных животных.

Материалы и методы исследования

Исследование возможного повреждающего действия дихлорсульфабена на слизистую оболочку (СО) желудка и двенадцатиперстной кишки изучено в опытах на белых крысах линии Вистар разного пола массой 130-180 г по методу E. Magazzi- Uberti [8]. Голодавшим, в течение 24 часов, крысам с помощью специального металлического зонда однократно внутрижелудочно, вводили раствор дихлорсульфабена в дозе 3,9, 8,0 и 16 мг/кг. Спустя 4 часа после введения исследуемых веществ под эфирным наркозом проводили эвтаназию животных методом мгновенной декапитации и проводили осмотр желудка и патоморфологические исследования [2, 3]. Степень повреждения СО 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 деструкций в желудке и указывающие на определенные трофические нарушения в его СО (отек, гиперемия, инъекция сосудов, кровоизлияния), оценивали в 0,5 балла. В каждой серии определяли процент животных с повреждением СО желудка и кишечника. Индекс изъязвления рассчитывали по формуле:

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

Повторно в течение 14 дней дихлорсульфабен вводили 10 крысам в дозе ED_{50} (3,9 мг/кг) ежедневно однократно. Макроскопические исследования желудка и кишечника проводили через 14 суток. Проведено изучение влияния дихлорсульфабена на желудок и кишечник в условиях вызванных этаноловых язв желудка. Изъязвления СО желудка вызывали введением голодавшим животным в течение 24 часов крысам абсолютного спирта в количестве 5 мл/кг [3, 7].

При макроскопическом изучении желудка и двенадцатиперстной кишки у животных не выявлено повреждения СО и симптомов, предшествующих образованию деструкции - инъекции сосудов, сглаженности складок, отека.

В другой серии опытов было изучено возможное ульцерогенное действие дихлорсульфабена на животных голодавших в течение 24 часов. Влияние дихлорсульфабена на СО желудка и двенадцатиперстной кишки сравнивали с влиянием ацетилсалициловой кислоты [5], которую вводили крысам в дозе 10 и 100 мг/кг. В каждой серии опытов использовали по 10 крыс.

Изучение местнораздражающего действия дихлорсульфабена проведено на кроликах породы шиншилла. Однократно наносили 1% водную суспензию, стабилизированную твином-80, на конъюнктиву глаза. Раствор дихлорсульфабена вводили по 1-2 капли в конъюнктивальный мешок глаза кролика однократно в течение 5 дней. Наблюдение за животными проводили в течение 6 часов [1]. В опытах на крысах было изучено наличие возможного местнораздражающего действия 3,0%-ой водной суспензии дихлорсульфабена стабилизированной твином-80, которую наносили на выстриженные участки здоровой кожи в течение 10 дней [4].

На протяжении проводимых экспериментальных исследований с животными обращались в соответствии с положениями Европейской конвенции по защите позвоночных животных, которые используются для экспериментальных и других научных целей [3]. Полученные данные статистически обрабатывали с использованием t-критерия Стьюдента, разницу считали достоверной при $p < 0,05$ [6].

Полученные результаты и их обсуждение

Анализ полученных результатов (табл. 1) показал, что ацетилсалициловая кислота вызывает слушивание клеток эпителия, геморрагическое воспаление СО желудка и 12-перстной кишки. Минимальная степень повреждения наблюдали у ацетилсалициловой кислоты в дозе 10 мг/кг, которая составила 0,4 балла (индекс изъязвления 0,15). В дозе 100 мг/кг ацетилсалициловая кислота вызывала повреждение слизистой желудка у 100% животных (индекс изъязвления 2,61). Дихлорсульфабен в дозах 3,9 и 8 мг/кг не вызывал повреждения СО и симптомов, предшествующих деструкции. Слабое ульцерогенное действие проявлялось лишь при введении его в дозе 16 мг/кг. В данной дозе дихлорсульфабен вызывал повреждение

СО у одной крысы, индекс изъязвления составил 28%, что в 40 раз меньше, чем при введении ацетилсалициловой кислоты.

Таблица 1

Повреждающее действие дихлорсульфабена и ацетилсалициловой кислоты на слизистую оболочку желудочно-кишечного тракта у крыс

Серия опытов	Доза мг/кг	Число крыс с повреждением слизистой желудка в %	Степень повреждения баллы	Индекс изъязвления
Дихлорсульфабен	3,9	0	0	0
Дихлорсульфабен	8,0	0	0	0
Дихлорсульфабен	16,0	28	0,8±0,32	0,31
Ацетилсалициловая кислота	10,0	20	0,4±0,11	0,15
Ацетилсалициловая кислота	100,0	84	3,0±0,42	2,61
Ацетилсалициловая кислота	500,0	100	3,9±0,27	3,80

В опытах на белых крысах также изучено влияние дихлорсульфабена на слизистую желудка и кишечника в условиях экспериментальных язв вызванных этанолом. Опыты были проведены на белых крыс массой 140-180 г. В каждой серии было по 10 животных.

Анализ полученных результатов (табл. 2) показал, что ацетилсалициловая кислота в исследуемых дозах оказывала потенцирует ulcerогенное действие этанола.

Таблица 2

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

Серия опытов	Доза мг/кг	Число животных с повреждением слизистой желудка	Степень повреждения	Индекс изъязвления
Контроль	-	100	2,1±0,17	2,1
Дихлорсульфабен	3,9	100	2,0±0,15	2,0
Дихлорсульфабен	8,0	100	2,1±0,0,23	2,1
Ацетилсалициловая кислота	10,0	100	2,9±0,43	2,9
Ацетилсалициловая кислота	100,0	100	3,1±0,52	3,1

Значительное влияние наблюдалось после введения аспирина в дозе 100 мг/кг, индекс изъязвления равен 3,2. Фуksamет в дозах 38 и 100 мг/кг не вызывал достоверных различий в степени изъязвления СО по сравнению с контролем, для которого индекс изъязвления равен 2,1. Установлено, что после 10-ти дневного применения дихлорсульфабена у крыс линии Вистар не наблюдалось выраженных изменений двигательной активности, поведенческих реакций, рефлекторной возбудимости, мышечного тонуса и других вегетативных изменений. На выстриженных участках кожи отмечался постепенный рост волос.

Исследование местнораздражающего действия проведено на кроликах породы Шиншилла. Установлено, что после ежедневного однократного введения дихлорсульфабена по 1-2 капли конъюнктивальный мешок глаза кролика 1% водной суспензии стабилизированной твином-80 в течение 5 дней, через 6 часов после закапывания дихлорсульфабена диаметр зрачков глаза у кроликов не изменялся. У кроликов дихлорсульфабен 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 4 часа. Результаты проведенных исследований у других кроликов не выявили патоморфологических изменений слизистой конъюнктивы глаз.

Выводы

1. Дисульфобен проявляет ulcerогенное действие на слизистую оболочку желудка голодавших животных лишь в дозах, превышающих ED_{50} в 5 раз.

2. Дисульфобен не потенцирует ulcerогенное действие этанола.

3. Дисульфобен не обладает местнораздражающим действием.

4. В дальнейшем считаем перспективным продолжить исследования по изучению различных фармакологических эффектов и побочных действий дисульфобена на лабораторных животных.

Литература

1. Гацура В.В. Методы первичного фармакологического исследования биологически активных веществ / Гацура В.В. - М.: Медицина, 1974. - 143 с.

2. Деревянченко Л.И. Новейший справочник лекарственных препаратов / Деревянченко Л.И. - 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. - Київ: 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. Г.С. Меншикова. - 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. Сернов Л.Н. Элементы экспериментальной фармакологии / Л.Н.Сернов, В.В.Гацура. - М.: Медицина, 2000. - С.308-328.

7. Требования к доклиническому изучению общетоксического действия новых фармакологических веществ / под ред. Арзамасцева Е.В. М.: Управление по внедрению нов. лек. средств и мед. техники, ФК МЗ СССР, 1985. - 19 с.

8. 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. - Vol. 1. - P. 9-14.

9. 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.

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

12. 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.

13. 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.

14. 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

Кашута В.Е. Изучение возможного ulcerогенного и местнораздражающего действия дихлорсульфабена.

В работе представлены исследования возможного ulcerогенного и местнораздражающего действия нового фармакологического вещества дихлорсульфабена. Установлено, что ulcerогенное действие данного вещества на слизистую оболочку желудка проявляется лишь в дозах, которые превышают ED_{50} более чем 5 раз. В отличие от ацетисалициловой кислоты, дихлорсульфабен не потенцирует ulcerогенное действие этанола и не обладает местнораздражающим действием.

Ключевые слова: дихлорсульфабен, ulcerогенное и местнораздражающее действие, крысы.

Резюме

Кашута В.Е. Вивчення можливості ulcerогенної та місцевопоздражуючої дії дихлорсульфабена.

У роботі представлені дослідження можливої ulcerогенної та місцевопоздражуючої дії нової фармакологічної речовини дихлорсульфабена. Встановлено, що ulcerогенна дію даної речовини на уражену слизову оболочку шлунка виявляється лише в дозах, які перевищують ED_{50} більш ніж у 5 разів. На відміну від ацетисалицилової кислоти, дихлорсульфабен не потенціює ulcerогенну дію етанолу і не має місцевопоздражуючої ефекту.

Ключові слова: дихлорсульфабен, ulcerогенна та місцевопоздражуюча дія, щури.

Summary

Kashuta V.E. Study of possible ulcerogenic and locally irritating action dihlorsulfaben.

The paper presents a study of possible ulcerogenic and locally irritating action a new pharmacological substances dihlorsulfaben. It was found that ultserogennoe effect of the substance in the mucous membrane of the stomach is manifested only in doses that exceed ED_{50} are more than 5 times. Unlike acetisalicilic acid dihlorsulfaben not ulcerogenic potentiator effect of ethanol and no locally irritating action.

Key words: dihlorsulfaben, ulcerogenic and locally irritating effect, rats.

Рецензент: д.мед.н., проф.В.Д.Лук'янчук