

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕЧЕБНОГО ДЕЙСТВИЯ НАТРИЕВОЙ СОЛИ 4-(3-МЕТИЛ-2-ОКСО-2Н-[1, 2, 4] ТРИАЗИНО-[2, 3-С]- ХИНАЗОЛИН-6-ИЛ) БУТАНОВОЙ КИСЛОТЫ (СОЕДИНЕНИЕ DSK-38) И ДИКЛОФЕНАКА ПО БИОХИМИЧЕСКИМ ПОКАЗАТЕЛЯМ КРОВИ НА МОДЕЛИ АДЪЮВАНТНОГО АРТРИТА

Кафедра фармакологии Винницкого национального медицинского университета
им. Н. И. Пирогова МЗО Украины,
Украина, 21018, г. Винница, ул. Пирогова, 56;
тел. (+38 0432) 611400. E-mail: pharmacology@vnmu.edu.ua

Курсовое введение крысам с моделью адъювантного артрита натриевой соли 4-(3-метил-2-оксо-2Н-[1, 2, 4]-триазино [2, 3-с] хиначолин-6-ил) бутановой кислоты (соединение DSK-38, 2 мг/кг, в/бр), как и диклофенака (4 мг/кг, в/бр), вызывало у животных ослабление признаков воспалительной реакции. Об этом свидетельствовали статистически значимое снижение в крови под влиянием обоих веществ уровня МДА при одновременном возрастании активности СОД, положительная динамика серомукоидов и активности гамма-глутамилтранспептидазы, а также нормализация содержания фракций альбуминов и глобулинов относительно нелеченых животных. При этом по эффективности соединения DSK-38 не уступало, а в ряде наблюдений (по способности нормализовать показатели серомукоидов и гамма-глутамилтранспептидазы) превосходило препарат сравнения. В группе животных, леченных диклофенаком, одна крыса погибла от перфоративной язвы желудка, на фоне DSK-38 летальность отсутствовала.

Ключевые слова: натриевая соль 4-(3-метил-2-оксо-2Н-[1, 2, 4]триазино[2, 3-с]хиначолин-6-ил) бутановой кислоты, диклофенак, адъювантный артрит.

V. V. GRIB, G. I. STEPANYUK, E. N. DOROSHENKO, N. V. ZAICHKO

COMPARATIVE CHARACTERISTICS OF THERAPEUTIC ACTION OF THE SODIUM SALT
OF 4- (3-METHYL-2-OXO-2H- [1, 2, 4] TRIAZINO [2, 3-C] QUINAZOLIN -6-YL) BUTYRIC ACID
(COMPOUND DSK-38) AND DICLOFENAC BIOCHEMICAL BLOOD PARAMETERS
ON ADJUVANT ARTHRITIS MODEL

Vinnitsa national medical university N. I. Pirogov,
Ukraine, 21018, Vinnitsa, str. Pirogov, 56; tel. (+38 0432) 611400. E-mail: pharmacology@vnmu.edu.ua

Course administering rats with adjuvant arthritis model, a sodium salt of 4- (3-methyl-2-oxo-2H- [1, 2, 4] triazino [2, 3-c]-quinazolin-6-yl) butyric acid (compound DSK-38, 2 mg/kg i/p) as diclofenac (4 mg/kg i/p), resulted in animals attenuation characteristics of the inflammatory reaction. This was evidenced by a statistically significant reduction in the blood under the influence of the two substances MDA level while increasing the activity of SOD, the positive dynamics seromuroid activity and gamma-glutamyl and normalization of albumin and globulin fractions relative to untreated animals. In this connection performance DSK-38 does not concede, and in some cases (on the ability to normalize indicators seromuroid and gamma-glutamyl) superior-drug comparisons. In the group of animals treated with diclofenac, one rat died of perforated ulcer, against DSK-38-lethality absent.

Key words: sodium salt of 4- (3-methyl-2-oxo-2H- [1, 2, 4] triazino [2, 3-c] quinazolin-6-yl) butyric acid, diclofenac, adjuvant arthritis.

Введение

Современные нестероидные противовоспалительные средства (НПВС) не всегда удовлетворяют запросы клиницистов в связи с наличием ряда побочных эффектов (гастро-, нефро- и гепа-

тотоксичность), которые ограничивают широкое применение этих препаратов [5, 14]. Поэтому сегодня ведется интенсивный поиск новых молекул с противовоспалительным и анальгетическим действием, пригодных для создания на их основе более эффективных и безопасных НПВС [16].

В связи с этим наше внимание привлекли производные (3-R-2-оксо-2H-[1, 2, 4]триазино[2, 3-с]хиназолин-6-ил) алкикарбоновых кислот, синтезированные в Запорожском государственном медицинском университете под руководством профессора С. И. Коваленко. Среди данного класса соединений выявлены вещества с обезболивающим, антиоксидантным, противогипоксическим и противоишемическим эффектами, которые в наибольшей степени присущи натриевой соли 4-(3-метил-2-оксо-2H-[1, 2, 4]триазино[2, 3-с]хиназолин-6-ил) бутановой кислоты (соединение DSK-38) [10, 11].

Комплекс фармакологических эффектов, присущих этому веществу, дает основание надеяться на наличие у него лечебного действия при адьювантном артрите, что и послужило предпосылкой для проведения данного исследования. В качестве референс-препарата избран диклофенак натрия – золотой стандарт НПВС.

Цель работы – дать сравнительную оценку лечебного действия DSK-38 и диклофенака при адьювантном артрите (АА) по динамике биохимических показателей крови.

Материалы и методы

Исследование проведено на 42 нелинейных крысах-самцах массой 140–205 г, разбитых на 6 групп по 7 особей в каждой: 1-я – интактный контроль (14-е сутки); 2-я – интактный контроль (28-е сутки); 3-я – крысы с АА без лечения (контрольная патология, эвтаназия на 14-е сутки); 4-я – крысы с АА без лечения (контрольная патология, эвтаназия на 28-е сутки); 5-я – крысы с АА, леченные соединением DSK-38 (2 мг/кг, в/бр); 6-я – крысы с АА, леченные диклофенаком (4 мг/кг, в/бр). Дозы обоих веществ соответствовали их 1/2 ЕД₅₀ по противовоспалительному эффекту [15].

АА моделировали путем однократного субплантарного введения в правую заднюю конечность крыс 0,1 мл полного адьюванта Фрейнда («Thermo scientific», США). Лечение проводили с 14-й по 28-й день инокуляции адьюванта. Величину лечебного действия изучаемых веществ оценивали на 28-й день эксперимента по динамике маркеров воспалительной реакции в крови относительно контрольных (нелеченых) животных [12].

Для биохимических исследований использовали сыворотку крови, которую получали известным методом [7] путем центрифугирования крови при 1500 g 15 мин при $t = 18-22^{\circ} \text{C}$.

Активность гамма-глутамилтранспептидазы (ГГТ) (КФ 2.3.2.2) в сыворотке крови определяли унифицированным методом с использованием набора «ГГТ» («Филисит-Диагностика», Украина). Содержание серогликоидов (серомукоидов) определяли турбодиметрическим методом с помощью набора «Серогликоиды» («Филисит-Диа-

гностика», Украина), малонового диальдегида (МДА) – по реакции с тиобарбитуровой кислотой [1], активность супероксиддисмутазы (СОД, КФ 1.15.1.1) – по проценту торможения окисления кверцетина [6], общий белок – биуретовым методом, альбумины – по реакции с бромкрезоловым зеленым унифицированными методами с использованием наборов «Общий белок» и «Альбумин» («Филисит-Диагностика», Украина), рассчитывали содержание глобулинов и альбумин/глобулиновый (А/Г) коэффициент.

Цифровые данные обрабатывали методом вариационной статистики с определением t -критерия Стьюдента [8]. Достоверными считали изменения показателей при $p \leq 0,05$. Полученные данные представлены в таблице.

Результаты и обсуждение

Из данных, представленных в таблице, видно, что у нелеченых крыс с АА имеют место значительные отклонения от нормы биохимических показателей крови, что свидетельствует о наличии воспалительного процесса. На это указывало в первую очередь увеличение в крови нелеченых крыс с АА содержания серомукоидов относительно интактных животных: на 14-е сутки – на 63,7%, а 28-е сутки – на 97,8% ($p < 0,05$). Рост уровня серомукоидов, как известно, наблюдается при многих воспалительных процессах, в т. ч. при ревматоидном артрите и ревмокардите [9]. Также в оба срока эксперимента у контрольных животных отмечено нарушение показателей прооксидантно-антиоксидантного гомеостаза. Так, уровень МДА достоверно увеличился относительно интактных животных на 14-е сутки опыта на 58,5%, а на 28-е – на 40,9%. При этом активность СОД снизилась соответственно на 24,8% и 19,9% ($p < 0,05$).

Одновременно у нелеченых крыс с АА в оба срока эксперимента имел место определенный рост активности ГГТ – маркера повреждения мембран клеток [9]; на 14-е сутки опыта – на 37,3% ($p > 0,05$), а на 28-е – на 64,0% ($p < 0,05$) относительно интактных животных. Согласно данным литературы [4, 9], ГГТ в значительных количествах содержится в мембранах эпителиальных клеток печеночных канальцев, проксимальных канальцев нефрона, в ЖКТ. Поэтому можно предположить, что рост активности ГГТ является отражением воспалительной реакции и деструктивных процессов в указанных органах нелеченых животных с АА.

В то же время в сыворотке крови нелеченых крыс наблюдались отклонения в составе белковых фракций, без существенных изменений показателя общего белка. Так, на 28-е сутки эксперимента концентрация альбумина уменьшилась на 14,6% при одновременном росте уровня глобулинов на 23,0% относительно здоровых животных

($p < 0,05$). При этом коэффициент А/Г достоверно снизился на 31,5%.

Согласно данным литературы [9], гипоальбуминемия может быть признаком прежде всего нарушения белок-синтезирующей функции печени, а также указывать на нарушения функционального состояния почек. Увеличение в сыворотке крови содержания глобулинов, согласно точке зрения исследователей [9, 13], как правило, указывает на наличие воспалительного процесса в организме.

Курсовое введение крысам с АА соединения DSK-38 (2 мг/кг, в/бр), также как и диклофенака (4 мг/кг, в/бр), способствовало ослаблению признаков воспалительной реакции, вызванной адьювантом Фрейнда. Свидетельством этому было достоверное снижение в конце лечения содержания в крови МДА соответственно на 32,5% и 25,4% при одновременном росте активности СОД соответственно на 44,0% ($p < 0,05$) и 15,9% ($p > 0,05$) относительно нелеченых животных (таблица). При этом величины обоих показателей на фоне DSK-38, как и диклофенака, практически не отличались от аналогичных показателей здоровых животных. По способности нормализовать в крови нарушенные показатели прооксидантно-антиоксидантного равновесия DSK-38 в определенной степени превосходило эталонный антифлогистик, особенно по влиянию на активность СОД (таблица).

На уменьшение степени воспалительной реакции на фоне лечения крыс с АА с помощью соединения DSK-38, как и диклофенака, указывала также положительная динамика содержания в крови серомукоидов и активности ГГТ. При этом по эффективности DSK-38 в определенной степени превосходило эталонный НПВС: под действием производного хиназолина в отличие от диклофенака величины указанных биохимических показателей в конце эксперимента достигали уровня интактных животных. А по степени нормализующего влияния на активность ГГТ DSK-38 достоверно превосходило эталонный антифлогистик.

В то же время соединение DSK-38 в такой же степени, как и диклофенак, способствовало нормализации уровней фракций альбуминов и глобулинов в крови крыс с АА. В пользу этого свидетельствовала также нормализация коэффициента А/Г. При этом оба вещества существенно не влияли на содержание общего белка в крови (таблица).

В группе крыс с АА, леченных DSK-38, отсутствовала летальность, в то время как на фоне диклофенака одно животное (14,3% от общего количества крыс в группе) погибло от перфоративной язвы желудка.

Оценивая результаты проведенного исследования, можно отметить, что на фоне курсового введения крысам с АА соединения DSK-38, подобно диклофенаку, имеет место нормализация

в крови биохимических показателей воспалительной реакции, что может быть признаком их лечебного действия при данном патологическом состоянии. При этом по степени противовоспалительного эффекта DSK-38 приравнивалось к эталонному антифлогисту, а порой и превосходило его в эффективности. Это касается более выразительного его действия на активность СОД и ГГТ.

Следует также отметить неспособность диклофенака в отличие от DSK-38 вызывать полное восстановление в крови крыс с АА уровня серомукоидов и активности ГГТ. Недостаточная эффективность диклофенака при АА согласуется с данными литературы [2, 3] о том, что на фоне действия классических НПВС, в т. ч. диклофенака, вместе с ослаблением воспаления в суставах в крови могут сохраняться, а иногда и ухудшаться, гематологические и биохимические показатели воспалительной реакции, что, вероятно, является отражением способности препаратов данной группы вызывать дистрофические и деструктивные изменения во внутренних органах, в частности, в желудке, печени и почках. Правомочность этих данных подтверждается в наших исследованиях наличием летальности в группе животных, леченных диклофенаком.

Следовательно, на основании полученных данных можно утверждать, что натриевой соли 4-(3-метил-2-оксо-2Н-[1, 2, 4] триазино [2, 3-с]хиназолин-6-ил) бутановой кислоты (соединение DSK-38) в дозе 2 мг/кг в/бр присуще достаточно выраженное лечебное действие при АА у крыс, по величине которого оно не уступает диклофенаку натрия (4 мг/кг, в/бр), а в ряде наблюдений превосходит его. Полученные данные свидетельствуют о перспективности углубленного изучения фармакологических свойств и безопасности DSK-38 на предмет его пригодности для создания нового НПВС, конкурентоспособного с диклофенаком.

Таким образом, 1) курсовое введение крысам с адьювантным артритом натриевой соли 4-(3-метил-2-оксо-2Н-[1, 2, 4] триазино [2, 3-с]хиназолин-6-ил) бутановой кислоты (соединение DSK-38, 2 мг/кг, в/бр), как и диклофенака натрия (4 мг/кг, в/бр), вызывает признаки противовоспалительного действия, на что указывает положительная динамика биохимических показателей крови; 2) на фоне действия DSK-38, как и диклофенака, в конце лечения имеет место достоверное снижение в сыворотке крови содержания серомукоидов, МДА (при одновременном возрастании активности СОД), нормализация показателей гамма-глутамилтранспептидазы и белковых фракций относительно нелеченых животных. При этом по величине лечебного действия DSK-38 не уступает препарату сравнения, а в ряде наблюдений превосходит его в эффективности.

Влияние соединения DSK-38 и диклофенака на динамику биохимических показателей крови у крыс 3 АА (М±m)

№ группы	Условия опыта	МДА, мкмоль	СОД, у. е./л	Серомукоиды, у. е.	ГГТ, нмоль/мин/л	Общий белок, г/л	Альбумины, г/л	Глобулины, г/л	А/Г
1	Интактные крысы, 14-е сутки (n=7)	4,6±0,37	55,7±1,46	0,190±0,014	22,18±1,24	68,91±2,09	30,36±0,93	38,55±2,26	0,81±0,07
2	Интактные крысы, 28-е сутки (n=7)	4,91±0,24	50,6±2,96	0,186±0,017	23,36±1,38	66,67±1,64	31,00±0,77	35,66±2,26	0,89±0,08
3	АА без лечения, 14-е сутки (контроль, n=7)	7,29±0,36* ¹	41,9±2,53* ¹	0,311±0,026* ¹	30,45±3,66	66,60±0,89	27,31±0,61* ¹	39,29±0,91	0,70±0,03
4	АА без лечения, 28-е сутки (контроль, n=7)	6,92±0,29* ²	40,5±2,6* ²	0,368±0,045* ²	38,31±3,28	70,34±0,80	26,47±0,85* ²	43,87±1,17* ²	0,61±0,03* ²
5	АА+ДСК-38 (n=7)	4,67±0,60* ⁴	58,36±2,71* ^{4,6}	0,216±0,014* ⁴	19,78±1,87* ^{4,6}	65,34±1,11* ⁴	36,34±2,19* ⁴	29,99±1,0* ^{2,4}	1,07±0,09* ^{1,4}
6	АА+диклофенак (n=6)	5,16±0,71* ⁴	46,97±2,84	0,243±0,017* ^{2,4}	28,70±1,72* ^{2,4}	65,69±1,92	34,31±1,82* ⁴	31,37±2,03* ⁴	1,11±0,07* ⁴

Примечание: * – p ≤ 0,05 относительно группы, обозначенной цифрой возле звездочки.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Владимиров Ю. А., Арчаков А. И.* Перекисное окисление липидов в биологических мембранах. – М.: Наука, 1972. – 220 с.
2. *Джузенова Б. С.* Сравнительная оценка эффективности преднизолона и современных нестероидных противовоспалительных препаратов (вольтарена и индометацина) в терапии острого ревматизма // Тер. архив. – 1981. – Т. 53. № 7. – С. 114–118.
3. *Ишанкулова Б. А., Медник Г. Я.* Влияние ибупрофена при различных путях его введения на течение адьювантного артрита у белых крыс // Вопр. клиники, патогенеза и терапии сердечно-сосудистой системы. – Душанбе, 1981. – С. 37–39.
4. *Камышников В. С.* О чем говорят медицинские анализы?: Справочное пособие. – Минск: Белорусская наука, 2001. – 189 с.
5. *Каратеев А. Е.* Применение НПВП: Схематический подход // Острые и неотложные состояния в практике врача. – 2012. – № 2 (3). – С. 14–16.
6. *Костюк В. А., Потапович А. И., Ковалева Ж. В.* Простой и чувствительный метод определения активности супероксиддисмутазы, основанный на реакции окисления кверцетина // Вопр. мед. химии. – 1990. – № 2. – С. 88–91.
7. *Лабораторные методы исследования в клинике.* Справочник / Под. ред. В. В. Меньшикова. – М.: Медицина, 1987. – 368 с.
8. *Лапач С. Н., Чубенко А. В., Бабич П. Н.* Статистика в науке и бизнесе: Практ. руководство. – К.: Морион, 2002. – 640 с.
9. *Скляр О. Я.* (ред.). Биохимичні показники в нормі і при патології. – К.: Медицина, 2007. – 320 с.
10. *Степанюк Г. І., Семененко Н. О., Коваленко С. І. та ін.* Оцінка церебропротекторної дії похідних (3-R-2-оксо-2Н-[1, 2, 4]триазино[2, 3-с]хіназолін-6-іл) карбонових кислот на моделі гострого порушення мозкового кровообігу в щурів // Фармакологія та лікарська токсикологія. – 2011. – № 6 (25). – С. 22–26.
11. *Степанюк Г. І., Черноіван Н. Г., Коваленко С. І., та ін.* Скринінг анальгетичної активності в ряду похідних (3-R-2-оксо-2Н-[1, 2, 4]триазино[2, 3-с]хіназолін-6-іл) карбонових кислот // Фармакологія та лікарська токсикологія. – 2011. – № 1 (20). – С. 52–55.
12. *Стефанов А. В.* (ред.). Доклинические исследования лекарственных средств. Методические рекомендации. – К.: Авиценна, 2002. – 568 с.
13. *Цыганенко А. Я., Жуков В. И., Леонов В. В. и др.* Клиническая биохимия. – Харьков: Факт, 2005. – 456 с.
14. *Чекман І. С., Вікторов О. П., Горчакова Н. О. та ін.* Нестероїдні протизапальні препарати: їх ефективність і доступність, прийнятність для пацієнта. Фармаконагляд за безпекою застосування (монографія). – К.: Поліграф Плюс, 2011. – 118 с.
15. *Черноіван Н. Г., Гриб В. В., Дорошенко О. М., Степанюк Г. І.* Порівняльна оцінка анальгетичного ефекту похідного хіназоліну (сполука DSK-38) та диклофенаку на моделі вісцерального болю // Клінічна фармація: 20 років в Україні: Мат. Національного конгресу. – Харків, 2013. – С. 236–237.
16. *Юрченко А. І., Степанюк Г. І., Коваленко С. І., Шабельник К. П.* Порівняльна оцінка анальгетичної дії похідних 4-оксо(аміно) хіназоліну, диклофенаку натрію та кеторолаку на моделі оцтовокислих корчів // Клінічна фармакологія та фармакотерапія захворювань у світлі доказової медицини: Мат. 7-ї Всеукр. наук.-практ. конф. з міжнарод. участю з клін. фармакології – Вінниця, 2013. – С. 135–136.

Поступила 14.09.2015

С. Е. ГУМЕНЮК¹, А. Г. ГРИГОРЬЕВ¹, А. В. ГУБИШ¹, Р. А. БАТЧАЕВА¹, П. Г. СТОРОЖУК²

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ КОРРЕКЦИЯ ФОРМИРОВАНИЯ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ ПРИ АЛЛОПЛАСТИКЕ В ЭКСПЕРИМЕНТЕ

¹Кафедра хирургии педиатрического и стоматологического факультетов и

²кафедра фундаментальной и клинической биохимии

ГБОУ ВПО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 350063, г. Краснодар, ул. Седина, 4; тел. 8-960-49-20-993. E-mail: Red-Koma@yandex.ru

Использование инородных материалов в современной герниологии, с одной стороны, уменьшает количество рецидивов, а с другой – увеличивает риск развития ряда осложнений: обильная экссудация и возможное инфицирование в послеоперационной ране, обширная рубцовая деформация зоны операции, стойкий болевой синдром и возможное снижение фертильности у мужчин. В эксперименте на 30 крысах изучалось влияние препаратов «мезогель» и «йодопирон» на особенности течения раневого процесса при операциях с использованием сетчатого экспланта. Гистологическими методами оценивалась полноценность формирования соединительной ткани, степень вовлеченности в рубцовый процесс расположенных в зоне операции тканей и структур. По сравнению с контрольной группой животных установлены относительно низкая плотность и меньшее количество коллагеновых волокон. В контрольной группе животных отмечались выраженная пролиферативная реакция в окружающих протегах тканях, грубая деформация и вовлечение в рубцовый процесс расположенных рядом структур.

Ключевые слова: йодопирон, мезогель, сетчатый эксплант, соединительная ткань.