

ФАРМАКОЛОГИЯ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА

СРАВНИТЕЛЬНОЕ ИЗУЧЕНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ ДИМЕФОСФОНА И КСИДИФОНА ПРИ ИНДОМЕТАЦИН-ИНДУЦИРОВАННОЙ ГАСТРОПАТИИ У КРЫС

И. Х. Валеева, А. Ф. Титаренко, Л. Е. Зиганшина¹

В экспериментах на крысах при моделировании индометацин-индуцированной гастропатии оценено влияние димефосфона, ксидифона и ионола на показатели перекисного окисления липидов (ПОЛ) и активность антиоксидантных ферментов крови и гомогенатов органов. Индометацин-индуцированная гастропатия сопровождается повышением интенсивности ПОЛ в крови и тканях. Димефосфон и ионол снижали развитие гастропатий, предупреждали активацию процессов ПОЛ. Ксидифон не влиял на степень поражения желудка крыс, повышал уровень продуктов ПОЛ в крови, гомогенатах печени, почек, селезенки и желудка крыс.

Ключевые слова: индометацин-индуцированная гастропатия, перекисное окисление липидов, димефосфон, ксидифон (этидронат), кровь

ВВЕДЕНИЕ

Гастротоксическое действие нестероидных противовоспалительных средств (НПВС) является серьезной проблемой здравоохранения. Опасность НПВС-индуцированных поражений желудочно-кишечного тракта заключается в их первоначальной бессимптомности и возможности обнаружения только в острой ситуации обширного кровотечения или перфорации. Проблема НПВС — индуцированных осложнений усугубляется необходимостью их длительного применения [8]. Среди многочисленных механизмов патогенеза язвенной болезни ведущее место занимает агрессивное влияние продуктов перекисного окисления липидов (ПОЛ) на слизистую оболочку желудка. Показано изменение интенсивности процессов ПОЛ при использовании НПВС [5, 9]. Имеются сведения, что степень интенсивности ПОЛ в слизистой желудка коррелирует с величиной язвенного дефекта [11, 12].

Основанием для изучения влияния фосфонатов на ulcerогенное действие НПВС стала установленная в нашей исследовательской группе способность димефосфона уменьшать повреждающее действие диклофенака натрия (ортофена), индометацина и ацетилсалициловой кислоты на слизистую оболочку желудка [7]. Ранее нами показано, что монофосфонат димефосфон оказывает сходное с бифосфонатом ксидифоном

нормализующее влияние на ПОЛ при моделировании “пульс-терапии” преднизолоном [4].

Цель исследования — оценка влияния индометацина на показатели перекисного окисления липидов и активность антиоксидантных ферментов в крови и гомогенатах органов крыс при моделировании гастропатии, изучение возможности их коррекции димефосфоном, ксидифоном и ионолом; сравнение эффективности фосфонатов для профилактики индометацин-индуцированной гастропатии.

МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Эксперименты проведены на 50 беспородных белых крысах обоего пола, массой 180 – 200 г, разделенных на 5 групп, содержащихся в стандартных условиях вивария. Первая группа — интактные. Животным второй (контрольной) группы ежедневно в течение 10 дней в желудок зондом вводили дистиллированную воду (1 мл/100 г). Крысам третьей группы вводили димефосфон в том же режиме (208 мг/кг) [4], четвертой — ксидифон (45 мг/кг) [1, 4], пятой — ионол (220 мг/кг) — эталонный антиоксидант. На 10-е сутки, за 24 ч до введения индометацина, крыс лишали пищи и воды. На 11-й день эксперимента через 1 ч после введения исследуемых соединений воспроизведена модель язвенного поражения желудка введением индометацина в желудок зондом в двойной средней ulcerогенной дозе — 20 мг/кг [13]. Через 3 ч животных декапитировали под легким эфирным наркозом. Извлекали желудки, подсчитывали общее количество эрозий и язв. Определяли активность каталазы, пероксидазы в эритроцитах крови, уровень церулоплазмينا (ЦП), общей антиокислительной активности (АОА) сыворотки крови. В крови и гомогенатах органов оп-

¹ Центральная научно-исследовательская лаборатория (зав. — С. Р. Абдулхаков) ГОУ ВПО “Казанский государственный медицинский университет Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию”.

Кафедра клинической фармакологии и фармакотерапии (зав. — проф. Л. Е. Зиганшина) ГОУ ДПО “Казанская государственная медицинская академия Росздрава”, 420012, Казань, ул. Муштаря, 11.

Содержание продуктов перекисного окисления липидов в крови и различных тканях крыс, активность антиоксидантных ферментов в крови крыс после 10-дневного введения изучаемых соединений и однократного введения индометацина в двойной средней ультрогенной дозе (20 мг/кг в желудок), $M \pm m$

Группа животных	Биохимические показатели																	
	Глутатон						в крови						в тканях органов					
	кровь			желудок			АОА, %	ЦП, мг %	ДК, мкмоль/л	ТБК-ВП, мкмоль/л	Желудок		Печень		Почки		Селезенка	
	ВГ	ОГ	СГ	ВГ	ОГ	СГ					ДК, мкмоль/кг	МДА, мкмоль/кг	ДК, мкмоль/кг	МДА, мкмоль/кг	ДК, мкмоль/кг	МДА, мкмоль/кг	ДК, мкмоль/кг	МДА, мкмоль/кг
Количество повреждений (язвенных дефектов)																		
Интактные, %	140 ± 21,9	1331 ± 85,5	1471 ± 64,9	4,1	0,4	4,5	57 ± 2,0	58 ± 2,0	7,0 ± 0,3	4,4 ± 0,4	199 ± 31,4	289 ± 6,1	236 ± 14,4	43 ± 3,4	259 ± 19,9	212 ± 78,8		
Контроль (вода + индометацин)	11,5 ± 1,5	1348 ± 7,4	1483 ± 70,2	1,4	3,6	5,0	57,6 ± 1,0	65 ± 2,2*	8,4 ± 0,3*	6,4 ± 0,4*	663 ± 39,2*	382 ± 12,8*	343 ± 7,3*	151 ± 26,5*	322 ± 18,2*	188 ± 28,4		
% к интактным	96	101	101	34	900	111	101	112	120	146	333	497	132	45	201	114	124	
Димефосфон 208 мг/кг + индометацин	6,3 ± 1,1 [#]	139,2 ± 8,1	1317 ± 75,6	2,0	2,3	4,3	48,5 ± 1,7	66 ± 2,4*	6 ± 0,7 [#]	3,9 ± 0,2 [#]	458 ± 36,3*	89 ± 7,4 [#]	343 ± 12,0 [#]	178 ± 9,6 [#]	72 ± 6,8 [#]	303,3 ± 23,8	201 ± 29,0	
% к интактным	99	89	89	49	575	96	85	114	86	89	230	254	119	5	96	72	117	
% к контролю	104	88	89	143	64	72	84	102	71	61	69	51	90	52	48	63	94	
Ксифон 45 мг/кг + индометацин	8,8 ± 3,2	1369 ± 88,2	1488 ± 82,2	2,8 ± 0,8	2,5	5,3	57 ± 1,4	69 ± 3,0*	8 ± 0,8	7 ± 0,4*	625 ± 75,0*	140 ± 18,5*	653 ± 72,6 [#]	347 ± 28,8*	235 ± 29,6 [#]	371 ± 21,6 [#]	201 ± 11,1	
% к интактным	85	103	101	68	625	118	100	119	114	159	314	400	226	147	313	93	143	
% к контролю	88	102	100	200	69	88	99	106	95	109	94	80	171	101	156	82	115	
Инол 220 мг/кг + индометацин	1,66 ± 0,6	1739 ± 68,2 [#]	1829 ± 66,9 [#]	3,3	2,3	5,6	57 ± 0,9	59,5 ± 3,4	5,4 ± 0,3 [#]	5,1 ± 0,2 [#]	486 ± 22,0 [#]	139 ± 10,5 [#]	666 ± 98,9 [#]	256 ± 21,1 [#]	96 ± 6,1 [#]	34,5 ± 2,6 [#]	608 ± 109,6 [#]	149 ± 49,3
% к интактным	65	131	124	81	575	124	100	103	77	116	244	397	230	108	128	80	235	70
% к контролю	68	129	123	236	64	93	100	92	64	80	73	80	174	75	64	70	189	79

Примечание. АОА — антиокислительная активность сыворотки крови, ЦП — церулоплазмин, ДК — диеновые конъюгаты, ТБК-ВП — ТБК-взаимодействующие продукты ПОЛ, МДА — малоновый диальдегид, ВГ — восстановленный глутатон, ОГ — окисленный глутатон, СГ — суммарный глутатон, * — $p < 0,05$ от показателей интактной группы, [#] — $p < 0,05$ по сравнению с контролем; *^г — тенденция к повышению.

ределяли содержание диеновых конъюгатов ненасыщенных высших жирных кислот (ДК), ТБК-взаимодействующих продуктов ПОЛ (малоновый диальдегид, МДА), в крови и гомогенатах желудков оценивали уровень восстановленного (ВГ), окисленного (ОГ) и суммарного (СГ) глутатиона [3]. Статистическую обработку результатов проводили с использованием t-критерия Стьюдента.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

При осмотре слизистой оболочки желудков крыс выявлено, что индометацин вызывал гиперемии, отечность слизистой, гипертрофию желудочных складок, множественные точечные кровоизлияния и сливные геморрагии, большое количество кровоточащих язвенных дефектов (в среднем 11,5), равномерно распределенных по всей слизистой, кроме фундального отдела (таблица). В гомогенатах желудков крыс в сравнении с показателями интактной группы выявлено повышение концентрации ДК в 5,6 раз, МДА в 5 раз, повышение уровня ОГ в 8 раз, снижение уровня ВГ. Повышенный уровень содержания ОГ является наиболее ранним признаком активации ПОЛ [10], что свидетельствует о вовлеченности в патогенез язвообразования процессов пероксидации. В тканях печени, почек и селезенки наблюдали повышение содержания ДК. Уровень МДА был выше только в гомогенатах печени (таблица).

Профилактическое введение димефосфона уменьшало число язвенных дефектов почти вдвое, отсутствовали геморрагии, отечность и гипертрофия складок. При введении ксидифона число язв и геморрагий не отличалось от показателей контрольной группы, в слизистой желудка наблюдалась гиперемия и отечность. Введение ионола сопровождалось уменьшением числа язв, отсутствовали геморрагии, отечность, цвет слизистой был розовый (таблица).

Таким образом, димефосфон и ионол защищали слизистую оболочку желудков крыс от язвенного действия индометацина. Ксидифон не снижал гастро-токсический эффект индометацина.

Введение индометацина повышало уровень ДК, МДА и ЦП в сыворотке крови по сравнению с показателями интактной группы. Церулоплазмин — один из основных антиоксидантов крови, оказывает супероксиддисмутаза-подобное действие, относится к белкам “острой фазы”, в острую фазу воспаления его количество и активность в крови быстро возрастают [6]. Очевидно, установленное повышение содержания ЦП подтверждает, что в основе НПВС-индуцированных эрозивно-язвенных поражений лежит острая воспалительная реакция (таблица).

Димефосфон уменьшал содержание ДК, МДА в крови, гомогенатах желудков, печени, почек крыс при повышении активности каталазы, пероксидазы крови относительно показателей контроля. Очевидно, димефосфон способствует активации антиоксидантных ферментов клеточной защиты, вследствие чего умень-

шается накопление интермедиатов ПОЛ в крови и органах крыс (таблица).

Введение ксидифона не оказывало влияния ни на уровень продуктов ПОЛ крови, ни на показатели антиоксидантных ферментов крови, ни на показатели окислительно-восстановительной системы глутатиона крови. Ксидифон увеличивал уровень ДК в гомогенатах печени, почек и селезенки крыс (таблица).

Ионол способствовал снижению уровня МДА в крови крыс в сравнении с контролем. Содержание ДК снижалось по сравнению с показателями интактных и контрольных животных при повышении активности пероксидазы крови. АОА сыворотки, содержание ЦП, активность каталазы не отличались от контроля, содержание СГ, ОГ крови превышало показатели контроля. Содержание ВГ в крови снижалось относительно показателей интактных и контрольных животных. Ионол снижал уровень ДК, МДА в гомогенатах желудков, почек относительно контроля, но повышал ДК в тканях печени, селезенки крыс (таблица).

Таким образом, экспериментальные исследования по изучению состояния перекисного окисления липидов и антиоксидантной системы на модели индометацин-индуцированной гастропатии показали, что однократное введение индометацина в двойной средней язвенной дозе сопровождается повышением интенсивности процессов ПОЛ, нарушением функции антиоксидантной системы, что способствует поддержанию активного воспалительного процесса и негативно влияет на регенераторные возможности слизистой оболочки желудка. Проведенные экспериментальные исследования могут служить подтверждением острого язвообразования слизистой желудка при индометацин-индуцированной гастропатии и ведущей роли в качестве патогенетического фактора избыточного накопления продуктов ПОЛ.

Димефосфон, введенный с профилактической целью, способствовал повышению антиоксидантной активности ферментов крови, понижал содержание продуктов ПОЛ в крови и тканях печени. Для устранения метаболических расстройств в слизистой оболочке желудка, вызванных изменением интенсивности процессов пероксидации, для уменьшения воспалительно-клеточной инфильтрации, для усиления кровоснабжения при язвенной болезни представляется патогенетически оправданным применение димефосфона. Он обладает широким диапазоном фармакологических эффектов: положительно влияет на митохондриальные окислительно-восстановительные процессы клетки, активизирует процессы синтеза АТФ, что обуславливает позитивное влияние димефосфона на клеточный метаболизм [2]. Благодаря корригирующему воздействию на процессы пероксидации и антиоксидантной защиты, димефосфон предотвращает развитие язвенных дефектов. Очевидно, профилактику НПВС-индуцированных гастропатий можно проводить димефосфоном.

Таким образом, димефосфон, как представитель класса монофосфонатов, так же как и антиоксидант ионол, уменьшал повреждающее действие индометацина на слизистую оболочку желудка, снижая накопление интермедиатов ПОЛ при индометацин-индуцированной гастропатии, в то время как бисфосфонат ксидифон не оказывал защитного действия и не влиял на уровень этих показателей в крови крыс.

ВЫВОДЫ

1. Индометацин, введенный однократно в двойной средней ulcerогенной дозе, вызывает развитие эрозивно-язвенных дефектов слизистой желудка крыс, повышает содержание первичных и вторичных продуктов перекисного окисления липидов в крови, тканях желудка и печени крыс при увеличении уровня диеновых конъюгатов в гомогенатах почек и селезенки.

2. Димефосфон, так же как ионол, при профилактическом введении уменьшает частоту образования эрозивно-язвенных дефектов, вызванных индометацином, что сопровождается антиоксидантным действием: снижает содержание продуктов перекисного окисления липидов в крови, тканях желудка, печени и почек крыс, увеличивает активность каталазы и пероксидазы эритроцитов крови.

3. Ксидифон не влияет на частоту образования эрозивно-язвенных дефектов, вызванных индометацином, на содержание диеновых конъюгатов и активность антиоксидантных ферментов в крови крыс, повышает уровень ТБК-взаимодействующих продуктов перекис-

ного окисления липидов в крови, гомогенатах печени, почек, селезенки и желудков крыс.

ЛИТЕРАТУРА

1. Н. В. Алексеева, Э. А. Юрьева, Е. К. Баландина и др., *Актуальные вопросы фармакотерапии в педиатрии*, Москва (1982), сс. 111 – 115.
2. Л. И. Анчикова, И. Х. Валеева, И. А. Студенцова, *Казанский мед. журн.*, **86**(2), 92 – 97 (2005).
3. И. Х. Валеева, Л. Е. Зиганшина, *Биохимические методы исследования общих механизмов повреждения и воздействия ксенобиотиков*, Казань (1998).
4. И. Х. Валеева, Л. Е. Зиганшина, З. А. Бурнашова, А. У. Зиганшин, *Экспер. и клин. фармакол.*, **66**(1), 46 – 49 (2003).
5. Л. С. Гребнева, С. В. Насонова, Л. И. Цветкова, *Клин. медицина*, № 5, 42 – 45 (1997).
6. Н. К. Зенков, В. З. Ланкин, Е. Б. Меньшикова, *Окислительный стресс*, Наука / Интерпериодика, 2001.
7. Л. Е. Зиганшина, И. А. Студенцова, А. У. Зиганшин, *Экспер. и клин. фармакол.*, **5**(3), 44 – 46 (1992).
8. Л. Е. Зиганшина, А. У. Зиганшин, *Казанский мед. журн.*, № 3, 213 – 217 (1997).
9. Л. Е. Зиганшина, А. Ф. Титаренко, И. Х. Валеева, А. У. Зиганшин, *Экспер. и клин. фармакол.*, **66**(5), 30 – 34 (2003).
10. М. Ю. Коломец, И. Ф. Мещишен, *Врач. дело*, № 2, 41 – 45 (1992).
11. Н. М. Кононенко, *Одесский медицинский журнал*, № 5, 29 – 31 (2005).
12. В. Г. Передерий, С. М. Ткач, С. В. Скопиченко, *Язвенная болезнь: прошлое, настоящее, будущее*, К. (2003).
13. Р. Д. Сябаев, М. Д. Машковский, Г. Я. Шварц, В. И. Покрышкин, *Хим.-фарм. журн.*, № 1, 33 – 39 (1986).

Поступила 13.04.10

COMPARATIVE ANALYSIS OF DIMEPHOSPHON, IONOL, AND XYDIPHONE EFFECTS ON INDOMETHACIN-INDUCED GASTRIC LESIONS IN RATS

I. Kh. Valeeva¹, A. F. Titarenko¹, and L. E. Ziganshina²

¹ Central Research Laboratory, Kazan State Medical University, ul. Butlerova 49, Kazan, Tatarstan, 420012, Russia;

² Department of Clinical Pharmacology and Pharmacotherapy, Kazan State Medical Academy, ul. Mushtari 11, Kazan, Tatarstan, 420012, Russia

Gastroprotective activity of dimephosphon, xydiphone, and ionol and their effects on the lipid peroxidation (LPO) indices and the activity of antioxidant enzymes in blood and organ tissues were studied on the model of indomethacin-induced gastric lesions in white rats. The indomethacin-induced gastropathy leads to increased concentration of LPO products in blood plasma and tissues. Dimephosphon and ionol reduced the number of gastric lesions and prevented LPO activation. In contrast, xydiphone administration had no effect on indomethacin-induced gastric lesions and was accompanied by increased concentration of LPO products in the blood, liver, kidneys, spleen and stomachs of rats.

Key words: Dimephosphon, xydiphone (etidronate), ionol, lipid peroxidation, blood, indomethacin-induced gastropathy