

# ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ СРЕДСТВА

## ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ КОРРЕКЦИЯ УЛЬЦЕРОГЕННОГО ДЕЙСТВИЯ НПВС

Д. Б. Холодов<sup>1</sup>, В. А. Николаевский<sup>1</sup>, С. М. Сулейманов<sup>2</sup>,  
Ю. Н. Чернов<sup>3</sup>, А. В. Бузлама<sup>1</sup>

В экспериментальных исследованиях на 90 белых аутбредных крысах-самцах впервые доказана возможность плановой профилактики ulcerогенного действия НПВС путем предварительного применения внутрь прокаина (1,07 мг/кг) или таурина (7,14 мг/кг) в течение 7 сут перед назначением кеторолака трометамин, что подтверждается снижением количества эрозивно-язвенных дефектов (более чем в 7,9 раза,  $p \leq 0,001$ ) и уменьшением патоморфологических признаков повреждения слизистой оболочки желудка.

**Ключевые слова:** НПВС; гастропатия; кеторолака трометамин; прокаин; таурин; слизистая оболочка желудка; крысы.

### ВВЕДЕНИЕ

Гастропатия признана одним из самых распространенных осложнений терапии нестероидными противовоспалительными средствами (НПВС). Эрозивно-язвенные поражения верхних отделов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) отмечаются, по различным источникам, у 12,9 – 40 % пациентов, регулярно принимающих НПВС [6, 13]. При этом больные, получавшие НПВС, погибали вследствие осложнений со стороны ЖКТ в 2 – 3 раза чаще по сравнению с лицами, не получавшими каких-либо препаратов этой группы [5]. В настоящее время продолжают исследования по уточнению механизмов формирования НПВС-гастропатии и проводится разработка новых лекарственных препаратов, предназначенных для лечения и профилактики ulcerогенного действия НПВС [1].

На основании приведённых данных целью настоящего исследования явилось расширение арсенала доступных, эффективных лекарственных средств, предназначенных для предупреждения повреждений слизистой оболочки желудка (СОЖ), индуцированных НПВС.

### МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

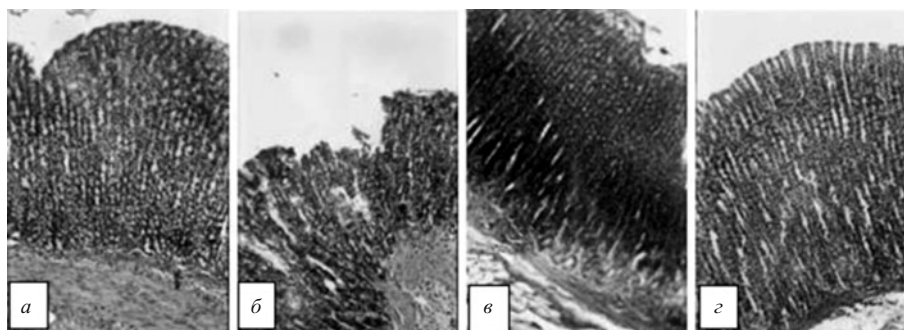
В экспериментах использовали 90 белых аутбредных крыс-самцов массой 180 – 250 г (питомник Воронежской государственной медицинской академии им.

Н. Н. Бурденко). При проведении исследований учитывали рекомендации “Руководства по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ” (2005) по оценке ulcerогенного действия НПВС, соблюдали международные принципы гуманного обращения с лабораторными животными [2, 8]. Моделирование экспериментального ulcerогенеза, вызываемого НПВС [2, 8], осуществляли путем однократного введения внутрь животным, подвергнутым пищевой депривации, кеторолака трометамин в дозе 0,94 мг/кг, вызывающей ulcerогенный эффект ( $УД_{50}$ ). Животные были распределены на 5 групп. Контрольной и одной из экспериментальных групп (по 20 животных в каждой) на протяжении 7 сут внутрижелудочно при помощи металлического зонда вводили раствор натрия хлорида 0,9 %. В качестве препарата сравнения использовали фамотидин, так как несмотря на менее выраженную способность угнетать секрецию соляной кислоты по сравнению с ИПП, возможно его применение при НПВС-гастропатии, кроме того, данный препарат обладает способностью тормозить синтез пепсина, стимулировать кровоток, усиливать слизеобразование и пролиферацию эпителия, способствуя улучшению трофики слизистой оболочки желудка [3], что представляется важным именно в модельных условиях при однократном применении на фоне повреждающего воздействия кеторолака трометамин, вводимого натошак в ulcerогенной дозе. Фамотидин (квamatел, лиофилизат для приготовления раствора для парентерального введения во флаконах, 20 мг/1 флакон) вводили однократно внутримышечно в дозе, соответствующей максимальной разовой для человека 0,3 мг/кг группе из 10 животных. Животным двух других экспериментальных групп (по 20 животных в каждой) на протяже-

<sup>1</sup> Воронежский государственный университет, 394006, Воронеж, Университетская пл., 1;

<sup>2</sup> Всероссийский научно-исследовательский ветеринарный институт патологии, фармакологии и терапии, 394087, Воронеж, ул. Ломоносова д.1146;

<sup>3</sup> Воронежская государственная медицинская академия им. Н. Н. Бурденко, 394000, Воронеж, ул. Студенческая, 10



Структурная организация слизистой оболочки желудка крыс (окраска — гематоксилин-эозин, Ув.  $\times 10$ ):

*а)* контрольная группа. Архитектоника слизистой оболочки желудка в пределах нормы; *б)* кеторолака трометамин. Очаг изъязвления, уменьшение плотности желёз слизистой оболочки желудка; *в)* комбинация кеторолака трометамин с таурином. Мелкий очаг десквамации апикальной части желёз; *г)* комбинация кеторолака трометамин с новокаином. Нормальное строение слизистой оболочки без дистрофических процессов.

нии 7 сут ежедневно в утренние часы вводили внутрижелудочно раствор прокаина (новокаин, раствор для инъекций в ампулах 0,25 %) в дозе 1,07 мг/кг или таурина (0,4 % раствор) в дозе 7,14 мг/кг. В период исследования доступ животных к пище и воде был свободным. По истечении указанного срока животным всех опытных групп после 16 часового голодания однократно внутрижелудочно вводили кеторолака трометамин в дозе 0,94 мг/кг. Спустя 3 ч после введения кеторолака трометамин животных подвергали эвтаназии путем передозировки хлороформа. Желудок извлекали, рассекали по малой кривизне, оценку состояния СОЖ осуществляли с помощью светового микроскопа Биомед-1 (Россия) при 12-кратном увеличении. Осуществляли патоморфологическое исследование желудка, печени и почек [9].

Статистический анализ данных проводили, используя программный пакет STATGRAPHICS Plus 5.1., рассчитывали среднюю арифметическую, среднеквадратическое отклонение, стандартную ошибку средней арифметической, достоверность различий оценивали с использованием дисперсионного анализа по критерию Стьюдента, критерием статистической достоверности считали величину  $p < 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Установлено, что введение внутрь раствора кеторолака трометамин в дозе  $UD_{50}$  приводит к развитию множественных, обширных язвенных поражений СОЖ — в среднем  $13,25 \pm 6,67$  язв на 1 животное. В группе препарата сравнения (фамотидин) количество язвенных поражений СОЖ являлось достоверно ( $p < 0,001$ ) меньшим и составило  $3,20 \pm 1,46$  штук на 1 животное, причем большинство язв были мелкоочечными. На фоне профилактического применения новокаина и таурина перед введением кеторолака трометамин количество язв составило в среднем  $1,67 \pm 1,5$  и  $1,33 \pm 1,03$  ( $p < 0,001$ ) соответственно, т.е. выявлено значительное, достоверное снижение язвообразования соответственно группам на 87,4 и 89,9 % по сравне-

нию с контролем и на 47,8 и 58,4 % при сравнении с эффективностью фамотидина. У здоровых животных контрольной группы эрозий и язв не обнаружено.

По данным гистологического исследования структурная организация печени и почек во всех опытных группах была сохранена в пределах нормы и не отличалась от контроля. У здоровых крыс контрольной группы (рисунок, *а*) гистоархитектоника СОЖ оставалась без признаков видимых патологических изменений. У животных, получавших кеторолака трометамин в ulcerогенной дозе, на гистологических срезах СОЖ наблюдали множественные мелкие очаги некроза апикальной части желудочных желёз, более глубокие очаги изъязвления и деструкции, отмечено уменьшение плотности желёз в слизистой оболочке (рисунок, *б*). Указанные изменения согласуются с общеизвестными данными о способности НПВС оказывать ulcerогенное действие за счет блокады ЦОГ-1, что приводит к подавлению образования цитопротективных простагландинов  $E_2$ , нарушению образования мукополисахаридов, снижению рН желудочного сока, уменьшению репаративной способности и увеличению риска десквамации эпителия СОЖ [1, 2, 5]. Наряду с этим одним из дополнительных механизмов повреждающего действия кеторолака трометамин на СОЖ может являться способность вызывать изменение структурно-функциональных свойств клеток за счет взаимодействия с белково-липидными комплексами биологических мембран, что проявляется снижением порога проницаемости для ионов водорода [10].

В случае предварительного применения таурина перед введением кеторолака трометамин дефекты СОЖ носили гораздо менее выраженный характер. Вместе с тем в отдельных случаях выявлено наличие единичных очагов десквамации апикальной части желёз и дистрофии покровного слоя СОЖ. При этом плотность слизистого слоя была значительно выше, чем в группе, получавшей ulcerогенную дозу кеторолака трометамин, и приближалась к состоянию СОЖ у здоровых животных контрольной группы (рисунок, *в*).

Способность таурина уменьшать повреждения СОЖ, вызванные НПВС, очевидно, связана с наличием у него известных эффектов — антиоксидантного и мембраностабилизирующего. Кроме того, определенную роль может играть участие таурина в регуляции уровня внутриклеточного ионизированного кальция. Так же известно, что таурин нормализует соотношение фосфолипидов в мембранах клеток, в первую очередь, отношение фосфатидилэтаноламина к фосфатидилхолину, а также холестерина к фосфолипидам [7]. Конечным результатом вышеуказанных механизмов действия таурина может являться увеличение устойчивости клеток СОЖ к повреждающему действию кислоты.

Структурная организация СОЖ при профилактическом применении прокаина или таурина перед введением кеторолака трометамин характеризовалась неизменным строением без дистрофических процессов (рисунок, з).

Таким образом, профилактическое применение прокаина вызывает уменьшение признаков эрозивно-язвенного повреждения СОЖ, вызванного кеторолаком трометамин. Возможным механизмом гастропротекторной активности прокаина может являться способность местных анестетиков взаимодействовать с белковыми структурами клеточных биомембран [4], вызывая изменения их конформации, что приводит к увеличению порога проницаемости мембраны, в том числе для ионов водорода.

Следует подчеркнуть, что важным преимуществом прокаина и таурина в качестве перспективных гастропротекторов для плановой профилактики НПВС-гастропатии [11, 12] является низкая стоимость этих широко известных лекарственных веществ.

## ВЫВОД

Прокаин в дозе 1,07 мг/кг или таурин в дозе 7,14 мг/кг, применяемые внутривентрикулярно в течение

7 сут перед введением кеторолака трометамин в ulcerogenic дозе, снижают количество эрозивно-язвенных дефектов (в 7,9 раза и 9,9 раза соответственно) и способствуют уменьшению выраженности патоморфологических признаков повреждения слизистой оболочки желудка, индуцированных НПВС.

## ЛИТЕРАТУРА

1. В. А. Ахмедов, В. А. Винжегина, А. Н. Судакова и др., *Тер. архив*, № 1, 81 – 84 (2007).
2. А. В. Бузлама, В. А. Николаевский, Ю. Н. Чернов, А. И. Сливкин, *Экспериментальная фармакология — принципы, модели, анализ*, ИПЦ ВГУ, Воронеж (2013).
3. Е. А. Белоусова, А. Ф. Логинов, *Consilium Med.*, 5(3), 6 – 9 (2003).
4. Г. А. Исаева, П. П. Исаев, *Журн. физ. химии*, 66(3), 999 – 1006 (1992).
5. А. В. Каратеев, *Рус. мед. журн.*, № 19 (Специальный выпуск Болевой синдром), 20 – 28 (2011).
6. Е. Л. Насонов, А. Е. Каратеев, *Рус. мед. журн.*, № 14(25), 1769 – 1777 (2006).
7. Л. И. Нефёдов, *Таурин: биохимия, фармакология и медицинское применение*, Белорусская наука, Минск (1999).
8. *Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ*, Р. У. Хабриева (ред), Москва (2005).
9. С. М. Сулейманов, А. В. Гребенщиков, Е. В. Михайлов и др., *Методы морфологических исследований*, Воронежский ЦНТИ, Воронеж (2007).
10. Д. Б. Холодов, В. А. Николаевский, С. Г. Резван, *Вестник Воронежского гос. университета. Серия: химия, биология, фармация*, № 1, 129 – 135 (2009).
11. Д. Б. Холодов, В. А. Николаевский, Патент RU 2449784, Бюл. Открыт. № 13 (2012).
12. Д. Б. Холодов, В. А. Николаевский, Патент RU 2455984, Бюл. Открыт. № 20 (2012).
13. С. С. Якимова, *Consilium Medicum. Гастроэнтерология*, № 1, 9 – 15 (2010).

Поступила 08.04.14

## PHARMACOLOGICAL CORRECTION OF THE ULCEROGENIC ACTION OF NSAIDS IN RATS

D. B. Kholodov<sup>1</sup>, V. A. Nikolaevskii<sup>1</sup>, S. M. Suleimanov<sup>2</sup>, Y. N. Chernov<sup>3</sup>, and A. V. Buzlama<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Department of Pharmacology, Voronezh State University, ul. Studencheskaya 3, Voronezh, 394036 Russia

<sup>2</sup> Department of Pathomorphology, All-Russia Research Veterinary Institute of Pathology, Pharmacology and Therapy, ul. Lomonosova 114b, Voronezh, 394087 Russia

<sup>3</sup> Department of Clinical Pharmacology, N. N. Burdenko Voronezh State Medical Academy, ul. Studencheskaya 10, Voronezh, 394036 Russia

Experimental preclinical investigations on a group of 90 white outbred male rats showed that preliminary preventive introduction of procaine (novocaine, 1.07 mg/kg) or taurine (7.14 mg/kg) during 7 days before the administration of ketorolac trometamine significantly reduced the number of erosive-ulcerous lesions (by more than 87%,  $p < 0.001$ ) and decreased the extent of pathological changes in the morphological structure of stomach mucus membrane.

**Keywords:** NSAID; gastropathy; ketorolac trometamine; novocaine; taurine; stomach mucus membrane; rats