

ВИВЧЕННЯ ВПЛИВУ АНАЛЬБЕНУ НА МЕТАБОЛІЗМ СУГЛОБОВОГО ХРЯЩА ПРИ МОДЕЛЮВАННІ ДИСТРОФІЧНИХ ПОРУШЕНЬ У СУГЛОБІ

І.А.Зупанець, Н.В.Дедух*, Н.П.Безугла

Національна фармацевтична академія України

*Інститут патології хребта та суглобів ім. М.І.Ситенка АМН України

Ключові слова: суглобовий хрящ; анальбен; хондронейтральні властивості; лікування остеоартрозів

В експерименті на 48 тваринах (білих щурах) проведено вивчення впливу нового препарату "Анальбен" з групи нестероїдних протизапальних препаратів на метаболізм суглобового хряща. Використана модель розвинення дегенеративно-дистрофічних процесів у суглобі шляхом внутрішньосуглобового введення дексаметазону. В різні строки (7, 14 і 21 доба) експерименту за допомогою методів світлової, поляризаційно-оптичної та електронної мікроскопії оцінювали стан матриксу та клітинних елементів суглобового хряща. Результати проведених досліджень свідчать, що анальбен не посилює дистрофічні процеси в суглобі, викликані дексаметазоном і проявляє протизапальну активність. Анальбен може бути класифікований як хондронейтральний препарат і рекомендований для застосування у хворих із запальним суглобовим синдромом навіть на стадії деструкції суглоба.

Нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП) широко використовуються в різних галузях медицини, зокрема в ревматології для лікування остеоартрозів. Їх ефективність не викликає сумніву. Але використання НПЗП обмежене внаслідок побічної дії на шлунково-кишковий тракт; крім того, за останні роки доведено, що багато з них порушують метаболізм суглобового хряща. Доведено, що поряд з протизапальним ефектом накопичення в синовіальній рідині НПЗП може впливати на структурно-метаболічні характеристики суглобового хряща. Так як суглобовий хрящ є тканиною-мішенню, в якій проявляються артрозні порушення, дослідження, спрямовані на оцінку дії НПЗП на цю тканину, актуальні і протягом багатьох років є предметом досліджень, які проводяться в Націо-

нальній фармацевтичній академії України.

Метою нашого дослідження було вивчення впливу нового препарату "Анальбен" з групи НПЗП на структурно-метаболічні показники суглобового хряща. Попередні дані, отримані в експерименті на непошкодженому хрящі здорових тварин, показали, що анальбен не чинить побічної дії на метаболізм суглобового хряща при пероральному введенні.

Для більш повної оцінки дії анальбену на структурно-метаболічні показники суглобового хряща необхідно провести дослідження на моделі дегенеративно-дистрофічних порушень у суглобі.

Матеріали та методи

В експеримент було включено 48 білих щурів вагою $220 \pm 15,3$ г, віком 3 місяці. За завданням і у відповідності з метою досліджен-

ня було сформовано 2 групи тварин: I група (контрольна) — введення дексаметазону в колінний суглоб щурів на протязі 7, 14 і 21 доби (24 тварини, по 8 на кожний термін); II група — моделювання дистрофічних порушень у суглобі (введення дексаметазону внутрішньосуглобово) та лікування тварин анальбеном на протязі 7, 14 або 21 доби (24 тварини, по 8 на кожний термін).

Тварин було виведено з експерименту шляхом передозування ефіру. Робота проводилась у відповідності з міжнародними вимогами про гуманне відношення до тварин.

Клінічно було оцінено здатність тварин до рухів, здатність нижніх кінцівок до опору, а також стан колінного суглоба за наявності гіперемії та набряку. При світловій мікроскопії оцінювали товщину, рельєф поверхні, цитоархітектоніку, стан базофільної лінії. В менісках оцінювали стан клітин та міжклітинної речовини.

Вивчення орієнтаційного упорядкування основних макромолекул матриксу суглобового хряща

І.А.Зупанець — доктор мед. наук, професор, завідувач кафедри клінічної фармації, перший проректор Національної фармацевтичної академії України (м. Харків)

Н.В.Дедух — доктор біол. наук, професор, керівник лабораторії морфології та експериментальної патології Інституту патології хребта та суглобів ім. М.І.Ситенка АМН України (м. Харків)

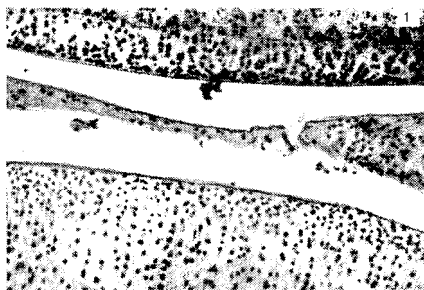


Рис. 1. Порушення структурної організації суглобового хряща. Ділянки без клітин. Гематоксилін та еозин (x80).



Рис. 2. Везикуляція цитоплазматичної сітківки. Одиначні везикули в цитоплазмі. Порушення структурної організації еухроматину в ядрі. Контрастовано за Рейнольдсом (x2600).



Рис. 3. Хондроцит з розвинутою ендоплазматичною сітківкою та комплексом Гольджі. Велике накопичення гранул глікогену. Контрастовано за Рейнольдсом (x1600).

було проведено в поляризованому світлі на мікроскопі "Polmu-A" шляхом кількісної оцінки величини рефракції макромолекул. Відбір та фіксацію матеріалу для електронної мікроскопії проводили за методичними вказівками Б.Уїклі (1980).

Результати та їх обговорення

На 7-му добу тварини як у контрольній, так і в дослідній гру-

пах були рухливі, повністю напружували кінцівку. Макроскопічно суглобовий хрящ тьмянний. Конгруентність виростків не порушена. Мікроскопічно у тварин I групи поверхня суглобового хряща — з мікропорушеннями, спостерігались ділянки без клітин та області з клітинами, що мали пікноз ядер. У проміжній зоні щільність клітин була нерівномірною на ділянках, поряд з зонами без клітин спостерігались не-

ликі ділянки гіперплазії (рис. 1). Більшість клітин знаходилась на стадії атрофії, щільність мембранних органел в них була зниженою (рис. 2). Поряд з такими хондроцитами спостерігались клітини з розвинутою ендоплазматичною сітківкою, що свідчить про активні процеси біосинтезу. Межа між кальцифікованим та некальцифікованим хрящем згладжена.

При вивченні показників рефракції колагену та глікозаміногліканів (ГАГ) виявлена їх нерівномірність в різних зонах суглобового хряща з вираженими порушеннями в поверхневій зоні (табл.).

У тварин 2 групи на 7-му добу спостерігаються описані вище зміни. Погіршення дистрофічного процесу в суглобовому хрящі не виявлене. Зберігаються хондроцити з розвинутим комплексом Гольджі та ендоплазматичною сіткою гладкого типу, що свідчить про відсутність інгібуючого впливу анальбену на біосинтез полісахаридів (рис. 3).

Порушення рефракції колагену мають місце в поверхневій зоні суглобового хряща. Рефракція ГАГ зберігається на рівні показників тварин контрольної групи. На 14 добу тварини в контрольній та дослідній групах рухливі, напружують кінцівку. Макроскопічно суглобовий хрящ тьмянний на значному протязі. Спостерігаються ділянки розволокнення та мікровогнища геморагій. Конгруентність виростків не порушена. В суглобовому хрящі виростків тварин I та II груп спостерігається прогресування дистрофічних порушень в однаковій мірі. Значно поширена площа дія-

Таблиця
Показники рефракції колагену та ГАГ у матриці суглобового хряща тварин 1 та 2 груп (n = 48)

Строк дослідження	Показники рефракції колагену, нм	Показники рефракції ГАГ, нм, рН 2,5
1 група		
Поверхнева зона:		
7 доба	13,11±1,82	4,26±0,90
14 доба	8,14±0,87	Відсутня
21 доба	5,12±0,44	Відсутня
Проміжна зона:		
7 доба	16,23±2,12	9,26±1,06
14 доба	14,10±1,46	6,45±0,68
21 доба	8,94±1,72	4,64±0,34
2 група		
Поверхнева зона:		
7 доба	12,41±1,67	3,88±0,76
14 доба	7,95±0,94	Відсутня
21 доба	5,44±0,76	Відсутня
Проміжна зона:		
7 доба	17,12±1,23	10,04±1,12
14 доба	14,87±1,34	6,98±0,65
21 доба	7,67±1,04	5,04±0,24

Примітка. Різниця між групами статистично недостовірна.

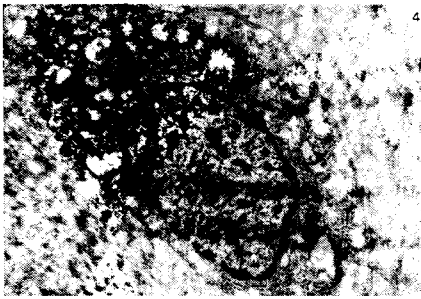


Рис. 4. Атрофія та деструкція хондроцитів у суглобовому хрящі. Хондроцит на стадії атрофії. Щільність органел мембрани низька. Вакуолізація цитоплазми (x9000).

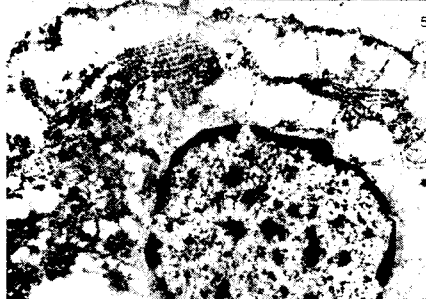


Рис. 5. Атрофія та деструкція хондроцитів у суглобовому хрящі. Некроз хондроциту. Колонна дистрофія. Контрастовано за Рейнольдсом (x12300).

нок без клітин, більшість клітин знаходиться на стадії дистрофії та деструкції. В матриксі спостерігаються ділянки з демаскованими колагеновими волокнами; на поверхні суглобового хряща та в порожнині суглоба — детрит. При аналізі стану клітин під електронним мікроскопом у дослідній та контрольній групах тварин більше хондроцитів на стадії атрофії та деструкції (рис. 4 та рис. 5).

При оцінці в поляризованому світлі показників рефракції колагену та ГАГ відмічене їх зниження в порівнянні з 7 добою експерименту, але різниця в показниках контрольної та дослідної груп експерименту не виявлена (див. табл.). На 21 добу експерименту тварини дослідної та контрольної груп були рухливими, але берегли кінцівку, в суглоб якої був уведений дексаметазон. Колінний суглоб цієї кінцівки мав набряк. Рухливість кінцівки в суглобі бу-

ла обмеженою. Макроскопічно товщина суглобового хряща знижена, хрящ тьмяний з великими ділянками бурого кольору. Конгруентність виростків не була порушена. У порожнині суглобів спостерігається накопичення некротичних мас. У тварин контрольної групи у заворотах капсули спостерігається розростання грануляційної тканини.

В обох групах тварин мікроскопічно в суглобовому хрящі виростків виявлені виражені деструктивні та дистрофічні порушення. Товщина суглобового хряща на ділянках знижена. Чітко спостерігалось розволокнення суглобового хряща, особливо в поверхневих відділах, а також дезінтеграція цитоархітектоніки. В усіх зонах суглобового хряща переважають клітини з пікнотичними ядрами та просвітленою цитоплазмою. Окремі капсули не містять хондроцитів. Меніск різний за товщиною.

У тварин I групи внаслідок порушення суглобового хряща в порожнині суглоба спостерігались деструктивні маси, вплив яких на синовіальну мембрану викликав синовіт: спостерігалась висока щільність фібробластів, лімфоцитів, макрофагів, біля судин знаходились інфільтрати.

Вплив анальбену не призводив до прогресування в суглобовому хрящі описаних вище порушень, викликаних дексаметазоном. Практично в ньому залишався комплекс порушень, характерних для суглобових хрящів тварин I групи, але відмінною особливістю було зниження виразності прояву синовіту в колінному суглобі.

ВИСНОВКИ

1. Введення анальбену в умовах моделювання дистрофічних порушень у суглобі свідчить, що вивчаємий препарат не посилює зміни в суглобовому хрящі, викликані дексаметазоном.

2. Зниження виразності синовіту у тварин 2 групи підтверджує наявність протизапальної дії анальбену.

3. Результати проведеного дослідження дозволяють класифікувати анальбен як хондронейтральний препарат.

4. Хондронейтральні властивості анальбену дозволяють рекомендувати його до застосування хворими із запальним суглобовим синдромом навіть на стадії дистрофічно-дегенеративних змін у суглобах.

ЛІТЕРАТУРА

1. А.с. 95 1368 (СССР) МКИ³ G 09 B 23/28. Способ моделирования деструктивно-дистрофического процесса в суставе / Г.А.Бабийчук, А.И.Жигун, Е.Я.Панков, Н.В.Дедух, С.В.Мальшикина. — Заявл.: 24.09.80. Заявка №3003850/28-13. Оpubл.: 15.08.82 //Открытия. Изобретения. — 1982. — №1. — С. 209.
2. Гурин Н.Г. //Мед. новости. — 1997. — №5. — С. 33-38.
3. Дедух Н.В., Мальшикина С.В., Панков Е.Я. Метод метрологической оценки сустава при деструктивно-дистрофических поражениях (информ. письмо). — К., 1988. — 2 с.
4. Зупанец И.А. //Провизор. — 1998. — №19-20. — С. 42-44.
5. Зупанец И.А., Корж Н.А., Дедух И.В. и др. Методические рекомендации по экспериментальному исследованию и клиническому изучению противодартрозных (хондромодулирующих) лекарственных средств. — К., 1999. — 56 с.
6. Коваленко В.П., Ангелуца П.А., Викторов А.П. Клиническая фармакология и фармакотерапия в ревматологии. — К., 1995. — 504 с.

7. *Остеоартроз. Консервативна терапія / За ред. М.О.Коржа, Н.В.Дєдх, І.А.Зупанця. — Х.: Прапор, 1999. — 336 с.*
8. *Уикли Б. Электронная микроскопия для начинающих. — М.: Мир, 1980. — 384 с.*
9. *Bertin P., Treves R., Mazieres B. // Presse. Med. — 1996. — Vol. 25, №14. — P. 653-656.*
10. *Brandt K.D. // Rev. Prat. — 1996. — Vol. 46, №6. — P. 41-47.*
11. *Brandt K.D., Palmoski M.S. // Amer. S. Med. — 1984. — Vol. 77, Suppl. 1A. — P. 65-69.*
12. *Clegg P.D., Carter S.D., Riggs C.M. et al. // Vet. Clin. North. Am. Small. Anim. Pract. — 1997. — Vol. 27, №4. — P. 841-862.*
13. *Dougados M. // Ann. Rheum. Dis. — 1996. — Vol. 55. — P. 552-557.*
14. *Fassbender H.G., Zwick J. // Wien. Med. Wochenschr. — 1995. — Vol. 145, №5. — P. 96-98.*
15. *Hess E.V., Herman Y.H. // Amer. J. Med. — 1984. — №74, Suppl. 4B. — P. 16-25.*
16. *Kraus V.B. // Med. Clin. North. Am. — 1997. — Vol. 81, №1. — P. 85-112.*
17. *Poiraudau S. // La Revue de Practicien. — 1996. — №46. — P. 2180-2185.*

Адреса для листування: 61002, м. Харків,
вул. Пушкінська, 27. Тел. (0572) 47-82-83.
Національна фармацевтична академія України

Надійшла до редакції 22.05.2001 р.

Інформаційне повідомлення відділу фармакологічного нагляду Державного фармакологічного центру МОЗ України

Про побічну дію препарату **“Атенолол”** (табл. по 0,05 г) виробництва ФП “Монофарм”

У хворого 41 року з ІХС, гострим інтрамуральним інфарктом міокарда включення до комплексної фармакотерапії (одночасно пацієнт отримував нітрогліцерин (в/в), еналаприл, гепарин (в/м) атенололу (перорально 0,1 г на добу) через 30 хв. після першого прийому призвело до зниження ЧСС з 95/хв. до 62-45/хв. Дозу препарату знизили, зазначені явища зникли без наслідків.

Алергологічний анамнез не обтяжений. Будь-які незвичайні реакції на ліки або хімічні речовини в минулому не відомі.

Інформація надійшла від Тернопільського регіонального відділення ДФЦ МОЗ України.

Про побічну дію препарату **“Курантил”** (табл. по 0,075 г) виробництва компанії “Berlin-Chemie, Menarini Group”, Німеччина-Італія

У хворої 43 років з ІХС, стенокардією напруги II ФК, післяінфарктним кардіосклерозом, гіпертонічною хворобою II ст., СН I ст., хронічним гастритом у фазі ремісії включення до комплексної фармакотерапії (одночасно пацієнтка отримувала препарати нітратів, β -адреноблокатори, антиоксиданти та препарати, що впливають на метаболізм міокарда) курантилу (перорально по 0,15 г на добу) на 2-й день прийому призвело до появи головного болю. Була проведена корекція дози, після чого зазначене явище зникло без наслідків.

Алергологічний анамнез не обтяжений. Будь-які незвичайні реакції на ліки або хімічні речовини в минулому не відомі.

Інформація надійшла від Тернопільського регіонального відділення ДФЦ МОЗ України.