

Рекомендована д.ф.н., професором Л.В.Яковлевою

УДК 615.211:542.91:547.782.1:547.461.2

## ДОСЛІДЖЕННЯ УЛЬЦЕРОГЕННОЇ ДІЇ БУТАКСАНУ

О.О.Дроздова, Н.Б.Бурд

Національний фармацевтичний університет

**Проведено вивчення ulcerогенної дії бутаксану на тваринах, що голодували на протязі 24 год. Вплив бутаксану на слизову шлунка та дванадцятипалої кишки порівнювали з ефектом аспірину, який має значну ушкоджуючу дію. При внутрішньошлунковому введенні досліджено вплив бутаксану на слизову оболонку шлунка і кишечника в умовах експериментальних виразок у білих щурів, викликаних етиловим спиртом. Встановлено, що бутаксан при внутрішньошлунковому введенні чинить значно менший ulcerогенний ефект у порівнянні з аспірином. Бутаксан не потенціює ulcerогенний ефект етилового спирту.**

За останні роки в клінічній практиці збільшилась кількість нових нестероїдних протизапальних засобів (НПЗЗ). Їх використовують для корекції патологічних станів запального генезу як базисну терапію, а також як допоміжні засоби. Враховуючи значну кількість побічних ефектів існуючих нестероїдних протизапальних засобів, до нових лікарських речовин протизапальної дії, які претендують на статус лікарського засобу, висувуються більш жорсткі вимоги стосовно їх безпечності.

Механізм дії НПЗЗ пов'язаний, насамперед, із пригніченням ексудації, яка відбувається за рахунок зменшення проникності капілярів та альтеративних процесів. Зменшення проникності капілярів є результатом інгібування ними циклооксигенази і, як наслідок, пригнічення синтезу простагландину, зокрема, простагландину E<sub>2</sub>, який стимулює капілярну проникність самостійно, а також підсилює дію гістаміну та брадикініну, які також підвищують проникність капілярів [5, 14].

При тривалому застосуванні НПЗЗ можуть розвиватись такі побічні явища як диспептичні розлади та шлунково-кишкові кровотечі, може вражатись слизова оболонка шлунка та дванадцятипалої кишки [3, 7]. Це пояснюється тим, що протизапальний ефект більшості НПЗЗ обумовлений в основному їх інгібуючим впливом на циклооксигеназу-1, з чим і пов'язаний побічний (ulcerогенний) ефект. Ulcerогенна дія НПЗЗ є одним з найчастіших ускладнень лікарської терапії [1, 8, 9, 12, 13, 15]. Також при застосуванні більшості НПЗЗ можуть відмічатися інші побічні

ефекти: можливий розвиток профузного потовідділення, поява шумів у вухах та послаблення слуху, розвиток ангіоневротичного набряку, шкірні та інші алергійні реакції [2].

У зв'язку з цим нами було досліджено вплив нового ксантинового похідного бутаксану із встановленим раніше протизапальним ефектом [4] на слизову оболонку шлунка та дванадцятипалої кишки у білих щурів.

### Матеріали та методи

На першому етапі проведено вивчення подразнюючого впливу бутаксану на слизову оболонку шлунково-кишкового тракту. Бутаксан у вигляді водної суспензії, стабілізованої твіном-80, вводили білим щурам щодня в дозах 12, 24 і 50 мг/кг протягом 14 діб. Доза 24 мг/кг є для бутаксану ефективною і була отримана раніше [4]. Результати оцінювали в балах за наявністю пошкоджень слизової оболонки шлунка та кишечника [11].

Проведено вивчення ulcerогенної дії бутаксану на білих щурах масою 160-180 г за методом E.Marazzi-Uberti [11]. Фармакологічні речовини вводили одноразово тваринам, які попередньо голодували протягом 24 год. Евтаназію тварин та огляд шлунково-кишкового тракту проводили через 4 год після введення речовин, які досліджуються. Ступінь пошкодження шлунка та кишечника оцінювали в балах: 0 балів — відсутність пошкодження, 1 бал — від 1 до 3 невеликих виразок (4 мм в діаметрі або менше), 2 бали — більше 3 невеликих виразок або одна велика (більше 4 мм в діаметрі), 3 бали — 1 велика виразка та декілька невеликих виразок, 4 бали — 3-4 великих виразки, 5 балів — прободна виразка. Ознаки, що вказують на певні трофічні порушення у слизовій оболонці шлунково-кишкового тракту (набряк, гіперемія, крововиливи), оцінювали у 0,5 балу. Підраховували кількість тварин з пошкодженнями слизової оболонки шлунково-кишкового тракту в %. Індекс виразки розраховували по формулі:

Ступінь пошкодження (бали) · кількість тварин з пошкодженнями слизової (%) / 100 %.

Вплив бутаксану на слизову оболонку шлунка та дванадцятипалої кишки порівнювали з ефектом аспірину, який має значну ушкоджуючу дію.

Таблиця 1

Пошкоджуюча дія бутаксану і аспірину на слизову оболонку шлунково-кишкового тракту у щурів (n=10)

Умови досліджу	Доза, мг/кг	Кількість тварин з пошкодженнями слизової шлунка, %	Ступінь пошкодження, бали	Індекс виразки
Бутаксан	10,0	0	0	0
Бутаксан	100,0	20	0,20±0,01	0,04
Бутаксан	500,0	40	0,40±0,02	0,16
Аспірин	10,0	50	6,00±0,08	30
Аспірин	100,0	80	2,90±0,11	2,32
Аспірин	500,0	100	3,80±0,13	3,8

Примітка: n=10 — кількість тварин у кожній групі.

Бутаксан і аспірин вводили досліджуваним тваринам внутрішньошлунково в дозах 10, 100 та 500 мг/кг.

На наступному етапі при внутрішньошлунковому введенні було досліджено вплив бутаксану на слизову оболонку шлунка і кишечника в умовах експериментальних виразок у білих щурів, викликаних етиловим спиртом [11]. Відомо, що метаболічні та фармакологічні ефекти етилового спирту опосередковані через ацетальдегід, який пригнічує активність простагландин-синтетази, а отже підвищує чутливість слизової оболонки шлунково-кишкового тракту до подразників [6, 10]. Отже, в основі патогенезу етанолових виразок лежить спільний із НПЗЗ механізм пошкоджуючої дії на слизову оболонку шлунка та кишечника. Виразку слизової оболонки шлунка викликали введенням абсолютного етилового спирту в кількості 5 мл/кг тваринам, що попередньо голодували протягом 1 доби. Бутаксан і аспірин вводили досліджуваним тваринам внутрішньошлунково в дозах 10 та 100 мг/кг. Результати оцінювали так само, як і в попередньому досліді.

#### Результати та їх обговорення

Результати дослідження слизової оболонки травного тракту тварин, які протягом 14 діб отримували бутаксан, показали відсутність подразнюючої дії у всіх досліджуваних дозах. При макроскопічному дослідженні шлунка та дванадцятипа-

лої кишки не виявлено пошкоджень слизової оболонки шлунково-кишкового тракту та симптомів, що передують утворенню деструкції — ін'єкції судин, згладженості складок, набряку. Бутаксан при тривалому застосуванні не чинить подразнюючої дії на слизову оболонку шлунково-кишкового тракту, що є необхідною властивістю для сучасних протизапальних засобів, враховуючи потребу курсового лікування запальних захворювань.

Результати вивчення ульцерогенної дії бутаксану у тварин, що попередньо голодували протягом 24 год, представлені в табл. 1.

Аналіз отриманих даних показав, що аспірин у всіх досліджених дозах викликав виразку слизової оболонки шлунка та дванадцятипалої кишки. Мінімальний ступінь пошкодження у аспірину в дозі 10 мг/кг склав 0,6 балу (індекс виразки 0,30). У дозах 100 і 500 мг/кг аспірин викликав пошкодження слизової оболонки шлунка та кишечника у 80-100% тварин (індекс виразки 2,32-3,8).

Бутаксан у дозі 10 мг/кг не викликав пошкоджень слизової оболонки шлунка та дванадцятипалої кишки та симптомів, що передують її деструкції. Ульцерогенна дія проявлялась при введенні бутаксану в дозах 100 і 500 мг/кг. У цих дозах бутаксан викликав пошкодження слизової оболонки шлунково-кишкового тракту у 20% та 40% тварин відповідно. Індекс виразки склав при

Таблиця 2

Ульцерогенна дія бутаксану і аспірину на моделі етанолових виразок у білих щурів (n=5)

Умови досліджу	Доза, мг/кг	Кількість тварин з пошкодженнями слизової шлунка, %	Ступінь пошкодження, бали	Індекс виразки
Контроль (етанол)	—	100	2,40±0,11	2,4
Бутаксан	10	100	2,10±0,21	2,1
Бутаксан	100	100	2,20±0,13	2,2
Аспірин	10	100	3,60±0,24*	3,6*
Аспірин	100	100	4,40±0,24*	4,4*

Примітка: \* — достовірність відмінностей з контролем p < 0,05; n=5 — кількість тварин у кожній групі.

введенні дози 100 мг/кг — 0,04, а при введенні дози 500 мг/кг — 0,16, що у 58 та у 23,7 разів менше, ніж при введенні аналогічних доз аспірину. Таким чином, бутаксан викликає пошкодження слизової оболонки шлунка та кишечника тварин на тлі голодування лише у дозах, які значно перевищують розраховану ефективну, і у порівнянні з аспірином індекс виразки для бутаксану значно нижчий.

Результати вивчення впливу бутаксану на слизову оболонку шлунка і кишечника в умовах експериментальних виразок у білих щурів, викликаних етиловим спиртом, представлені в табл. 2.

Аналіз представлених у табл. 2 даних демонструє, що виразкові та деструктивні процеси слизової оболонки шлунка спостерігалися у 100% тварин всіх досліджуваних груп. Аспірин підсилює ulcerогенну дію етилового спирту, зокрема, значний вплив спостерігали після введення аспірину в дозі 100 мг/кг (індекс виразки 4,4). Бутаксан у

дозі 10 і 100 мг/кг не викликає достовірних відмінностей у ступені виразності виразки по відношенню до контрольної групи, для якої індекс виразки склав 2,4. Враховуючи те, що ulcerогенний ефект етилового спирту, який пояснюється, зокрема, пригніченням синтезу простагландинів, не потенціюється бутаксаном, є перспективним подальше дослідження механізму дії бутаксану на предмет селективності його впливу на циклооксигеназу-2.

#### ВИСНОВКИ

1. Бутаксан в ефективній дозі 24 мг/кг при тривалому застосуванні не чинить подразнюючого ефекту на слизову оболонку шлунково-кишкового тракту.

2. Бутаксан при внутрішньошлунковому введенні чинить значно менший ulcerогенний ефект у порівнянні з аспірином.

3. Бутаксан не потенціює ulcerогенний ефект етилового спирту в умовах експериментальних етанолових виразок.

#### ЛІТЕРАТУРА

1. Амосова К.М. // *Медицина світу*. — 1997. — Т. III, №3. — С. 120-124.
2. Бондарев А.И., Зарудий Ф.С. // *Эксперимент. и клинич. фармакол.* — 1994. — №1. — С. 66-73.
3. Гребенева Л.С., Насонова С.В., Цветкова Л.И. // *Клиническая медицина*. — 1997. — №5. — С. 42 - 45.
4. Дроздова Е.А. *Фармакологическая активность производных 7-замещенных-8-гидразино-3-метилксантина: Автореф. дис. ... канд. фармац. наук.* — Купавна, 2002. — 24 с.
5. Клименко Н.А. // *Харьк. мед. журн.* — 1997. — №1. — С. 5-11.
6. Bagchi D., Carryl O., Tran M. et al. // *J. of Applied Toxicol.* — 1998. — №18. — P. 3-13.
7. Galunska B., Marazova K., Tankova T. et al. // *Pharmacol. Res.* — 2002. — №46. — P. 141-147.
8. Hiratsuka T., Sakamoto C. // *Nippon Rinsho.* — 2007. — №65. — P. 1819-1823.
9. Kobayakawa M., Uemura N. // *Nippon Rinsho.* — 2007. — №65. — P. 1857-1861.
10. Lutnicki K., Szpringer E., Czerny K. et al. // *Folia Morphol.* — 2001. — №60. — P. 47-56.
11. Marrazzi-Uberti E., Turba C. // *Med. Exptl.* — 1961. — Vol. 5, №1. — P. 9-14.
12. Menecier D., Ceppa F., Sinayoko L. et al. // *Gastroenterol. Clin. Biol.* — 2007. — №31. — P. 668-669.
13. Ramakrishnan K., Salinas R.C. // *Am. Fam. Physician.* — 2007. — №76. — P. 1005-1012.
14. Santiago L.M., Marques M. // *Acta Reumatol. Port.* — 2007. — №32. — P. 263-239.
15. Stadnicki A., Frysz-Naglak D. // *Wiad Lek.* — 2007. — №60. — P. 286-290.

УДК 615.211:542.91:547.782.1:547.461.2

#### ИЗУЧЕНИЕ УЛЬЦЕРОГЕННОГО ДЕЙСТВИЯ БУТАКСАНА

Е.А.Дроздова, Н.Б.Бурд

Проведено изучение ulcerогенного действия бутаксана на животных, голодавших в течение 24 ч. Влияние бутаксана на слизистую желудка и двенадцатиперстной кишки сравнивали с эффектом аспирина, который обладает значительным повреждающим действием. При внутрижелудочном введении исследовано влияние бутаксана на слизистую оболочку желудка и кишечника в условиях экспериментальных язв у белых крыс, вызванных этиловым спиртом. Установлено, что бутаксан при внутрижелудочном введении оказывает значительно меньший ulcerогенный эффект в сравнении с аспирином. Бутаксан не потенцирует ulcerогенный эффект этилового спирта.

UDC 615.211:542.91:547.782.1:547.461.2

#### INVESTIGATION OF THE ULCEROGENIC ACTION OF BUTAXAN

Ye.A.Drozдова, N.B.Burd

The study of the ulcerogenic action of butaxan has been conducted in animals fasted for 24 hours. The effect of butaxan on the mucous membrane of the stomach and duodenum was compared to the effect of aspirin possessing a significant damaging action. The effect of butaxan on the mucous membrane of the stomach and the intestine has been studied when administered intragastrically in the conditions of the experimental ulcers in white rats caused by ethanol. Butaxan has been shown to have much less ulcerogenic effect when administered intragastrically comparing to aspirin. Butaxan does not potentiate the ulcerogenic effect of ethanol.