

ВПЛИВ БУТАКСАНУ НА ПЕРЕБІГ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО ПЕРИТОНІТУ

О.О.Дроздова

Національний фармацевтичний університет

Ключові слова: бутаксан; перитоніт; антиексудативний ефект; диклофенак

Реакцією запалення організм відповідає на дію багаточисельних патогенних подразників екзогенного та ендогенного походження. Раніше було встановлено протизапальний ефект нового ксантинового похідного бутаксану. Метою даної роботи є вивчення впливу бутаксану на перебіг експериментального перитоніту. Експериментальну модель перитоніту викликали внутрішньоочеревинним введенням щурам 1 мл 1% розчину срібла нітрату. На моделі експериментального перитоніту бутаксан зменшував проникність судин черевної порожнини та дегрануляцію гладких клітин. Введення тваринам бутаксану викликало зниження кількості внутрішньоочеревинної рідини на 0,47 мл, що на 35,6% ($p < 0,05$) менше, ніж контроль. Еталонний препарат диклофенак викликав зниження кількості внутрішньоочеревинної рідини на 0,38 мл, що на 28,8% ($p < 0,05$) менше, ніж у тварин дослідної групи і на 6,8% менше у порівнянні з бутаксаном. Таким чином, бутаксан виявляє виражену антиексудативну дію на моделі експериментального перитоніту. За ступенем антиексудативного ефекту він перевищував препарат порівняння диклофенак. Механізм антиексудативної дії бутаксану можна пояснити його мембраностабілізуючими властивостями.

Реакцією запалення організм відповідає на дію багаточисельних патогенних подразників екзогенного та ендогенного походження. Порівняння запального процесу та імунітету з точки зору їх фізіологічного значення для організму демонструє спільність цих процесів у досягненні кінцевої мети, спрямованої на очищення організму від ушкоджуючих факторів та ліквідацію їх наслідків. У місці запалення відбуваються структурно-функціональні зміни судин: порушується тонус судин і перфузія їх кров'ю або лімфою, структурно-функціональна організація стінок та їх проникність, реологічні властивості крові та лімфи внаслідок зміни складу плазми та стану формених елементів, поведінка лейкоцитів у кров'яному руслі та ін. [6, 8, 14, 15].

Стаз і пасивна гіперемія призводять до порушення обмінних

процесів внаслідок гіпоксії та ацидозу в місці запалення. Пасивна гіперемія є важливою умовою розвитку ексудації при гострому запаленні і тим самим визначає виникнення запального набряку. У місці запалення відбувається значне підвищення проникності судинних стінок, внаслідок чого підсилюється ексудація рідкої частини крові у тканини, міграція лейкоцитів та діapedез еритроцитів, які складають основу серії наступних процесів, що відіграють важливу роль у розвитку запалення [7, 9, 10].

Підвищена ексудація може підсилювати зміни реологічних властивостей крові та мікроперфузії в результаті згущення крові, зміни складу плазми при виході у тканини певних білків, стискування мікросудин набряковою рідиною, порушення кровообігу та ін. [1, 11, 13].

Важливу участь у механізмі утворення набряку беруть медіатори запалення. Однією з основних груп медіаторів запалення є біогенні аміни, зокрема гістамін. Вивільнення гістаміну — одна з перших реакцій тканини на пошкодження. Ефекти цього медіатора проявляються через декілька секунд після дії пошкоджуючого агента, в результаті чого після майже миттєвої вазоконстрикції дуже швидко розвивається вазодилатація та підвищується проникність мікросудин, що підсилює розвиток набряку [2, 5, 12].

Раніше нами був встановлений протизапальний ефект ксантинового похідного під умовною назвою "Бутаксан", а також досліджено деякі механізми його дії (вплив на рівень простагландинів крові та активність калікреїн-кінінової системи) [4]. У зв'язку з цим викликає інтерес вивчення інших аспектів протизапальної дії бутаксану — антиексудативного ефекту та мембраностабілізуючої дії. Однією з найбільш інфор-

Таблиця

Вплив бутаксану на кількість внутрішньоочеревинної рідини і дегрануляцію гладких клітин у брижейці щурів при перитоніті, викликаному срібла нітратом (n=40)

Серії дослідів	Доза, мг/кг	Кількість внутрішньоочеревинної рідини, (M±m), мл	Дегрануляція гладких клітин (M±m), %
Інтактні тварини + дистильована вода	—	0,22±0,02	3,7±0,36
Срібла нітрат (контрольна патологія)	—	1,32±0,06	98,1±0,52
Бутаксан + срібла нітрат	24,0	0,85±0,04***	77,4±0,24***
Диклофенак + срібла нітрат	8,0	0,94±0,05*	87,6±0,33*

Примітки:

- 1) * — $p < 0,05$ по відношенню до контролю;
- 2) ** — $p < 0,05$ по відношенню до диклофенаку;
- 3) n=10 — кількість тварин у кожній групі.

мативних моделей для даного дослідження є експериментальний перитоніт. Отже, метою даної роботи є вивчення впливу бутаксану на перебіг експериментально-го перитоніту.

Матеріали та методи

Експериментальну модель перитоніту викликали внутрішньоочеревинним введенням білим безпородним щурам 1 мл 1% розчину срібла нітрату, яке призводило до підвищення проникності мікросудинних стінок капілярів і венул брижейки. При цьому різного роду зміни ендотеліальних клітин викликають адгезію і діapedез формених елементів крові (лейкоцитів і еритроцитів) через стінку мікросудин, що обумовлює появу у черевній порожнині червонувато-бурої рідини (діapedез еритроцитів); у брижейці відбувається повна дегрануляція гладких клітин. При макроскопічному дослідженні черевини спостерігається виражена інфільтрація тканин, які оточують кровеносні судини [3]. Модель характеризується виразним набряком як за рахунок власної пошкоджуючої дії розчину срібла нітрату, так і за рахунок ефекту гістаміну, що вивільняється з пошкоджених гладких клітин, якими багата тканина брижейки.

Бутаксан вводили у вигляді тонкої водної суспензії, стабілізованій твіном-80. Контролем служили групи тварин, яким вводили дистильовану воду. Як препарат порівняння використовували диклофенак, який виявляє ви-

разні протизапальні властивості та широко застосовується в медичній практиці. Через 3 год тварин виводили з експерименту в умовах евтаназії та проводили макро- і мікроскопічне дослідження черевної порожнини та тканин брижейки, враховуючи об'єм перитонеальної рідини (мл) та кількість дегранульованих тканинних базифілів (%). Статистичну обробку результатів проведених досліджень проводили за допомогою коефіцієнта Стьюдента (t).

Результати та їх обговорення

На моделі експериментального перитоніту бутаксан зменшував проникність судин черевної порожнини та дегрануляцію гладких клітин. У тварин групи контрольної патології через 3 год після введення розчину срібла нітрату кількість перитонеальної рідини склала 1,32 мл, при цьому число дегранульованих гладких клітин на 100% у препараті — 98,1% (див. табл.). При мікроскопічному дослідженні брижейки спостерігалась повна дегрануляція гладких клітин. При макроскопії брижейки визначалась виражена лейкоцитарна інфільтрація тканин, які оточують кровеносні судини.

Введення тваринам бутаксану викликало зниження кількості внутрішньоочеревинної рідини на 0,47 мл, що на 35,6% ($p < 0,05$) менше, ніж у тварин групи контрольної патології. У перитонеальній рідині були відсутні ознаки

діapedезу еритроцитів — ексудат мав блідо-рожевий, опалесцюючий відтінок.

Еталонний препарат диклофенак викликав зниження кількості внутрішньоочеревинної рідини на 0,38 мл, що на 28,8% ($p < 0,05$) менше, ніж у тварин групи контрольної патології і на 6,8% менше у порівнянні з бутаксаном.

Кількість дегранульованих тканинних базифілів у щурів, лікованих бутаксаном, була на 21,1% ($p < 0,05$) меншою, ніж у нелікованих тварин (срібла нітрат) і на 10,2% ($p < 0,05$) менше у порівнянні з диклофенаком. Лейкоцитарна інфільтрація брижейки визначалась в одиничних препаратах.

Результати експерименту показали, що бутаксан виявляє виражену антиексудативну дію. Розвиток експериментального перитоніту під впливом розчину срібла нітрату характеризується підвищенням проникності судин брижейки, що супроводжується накопиченням ексудативної рідини в черевній порожнині, а також дегрануляцією гладких клітин, у результаті чого вивільняється гістамін, який, у свою чергу, підсилює розвиток набряку. Наявність у досліджуваної речовини властивостей суттєво знижувати об'єм внутрішньоочеревинної рідини та кількість дегранульованих тканинних базифілів в осередку запалення дозволяє зробити висновок, що механізм антиексудативної дії бутаксану обумовлений його мембраностабілізуючими властивостями.

ВИСНОВКИ

1. Бутаксан виявляє виражену антиексудативну дію на моделі експериментального перитоніту, яка характеризується суттєвим зменшенням об'єму внутрішньоочеревинної рідини та кіль-

кості дегранульованих гладких клітин.

2. За ступенем антиексудативного ефекту бутаксан перевищував еталонний препарат диклофенак.

3. Механізм антиексудативної дії бутаксану обумовлений його

мембраностабілізуючими властивостями.

4. Отримані дані свідчать про доцільність подальших фармакологічних досліджень бутаксану як перспективного протизапального засобу.

ЛІТЕРАТУРА

1. Бекетов А.И. *Клиническая фармакология и фармакотерапия*. — Симферополь, 2001. — 230 с.
2. *Воспаление: Руковод. для врачей / Под ред. В.В.Серова, В.С.Паукова*. — М.: Медицина, 1995. — 640 с.
3. Дзяк Г.В. // *Лечение и диагностика*. — 1997. — №3. — С. 12-16.
4. Дроздова О.О., Гісцева О.А. // *Клінічна фармація*. — 2006. — №4. — С. 23-26.
5. Крылов Ю.Ф., Лакина О.К., Самура И.Б. и др. // *Лекарства — человеку*. — 1998. — Т. VII. — С. 146-151.
6. Налетов С.В., Зупанец И.А., Бахтеева Т.Д. и др. *Клиническая фармакология: Учеб. для студ. высш. учеб. завед.* — В 2-х т. — Х.: Вид-во НФаУ; Золоті сторінки, 2005. — 400 с.
7. Серов В.В. // *Арх. патол.* — 1993. — Вып. 11. — С. 3-14.
8. Akhundov I.T. // *Anesthesiol. Reanimatol.* — 1998. — №3. — P. 61-64.
9. Bazargani F. // *Swed. Dent. J. Suppl.* — 2005. — №171. — P. 1-57.
10. Engelhardt G., Mauz A.B., Pairet M. // *Arzneimittelforschung*. — 1997. — №47 (8). — P. 917-927.
11. Getting S.J., Di Filippo C., Lam C.W. et al. // *J. Pharmacol. Exp. Ther.* — 2004. — №310 (1). — P. 90-97.
12. Huskisson E., Berry H., Gischen P. et al. // *J. Rheumatol.* — 1995. — Vol. 22, №10. — P. 1941-1946.
13. Lie G., Dixit R. // *J. Rheumatol.* — 1996. — Vol. 23, №1. — P. 183-185.
14. Shukla V.K., Ojha A.K., Pandey M., Pandey B.L. // *Eur. J. Surg.* — 2001. — №8. — P. 622-624.
15. Van Veen S.Q., Cheung C.W., Meijers J.C. et al. // *J. Thromb. Haemost.* — 2006. — №4 (11). — P. 2343-2351.

Адреса для листування: 61002, м. Харків,
вул. Пушкінська, 53. Тел. (057) 731-92-76.
Національний фармацевтичний університет

Надійшла до редакції 29.11.2007 р.