

## ДОСЛІДЖЕННЯ ВПЛИВУ НОВИХ КОМБІНОВАНИХ СУПОЗИТОРІЇВ НА МОРФОЛОГІЧНИЙ СТАН ПРЯМОЇ КИШКИ ЩУРІВ ПРИ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМУ ПРОКТИТІ

*Н.А.Кондратюк, Ю.Б.Лар'яновська, Т.О.Куценко*

Національний фармацевтичний університет

*Ключові слова: експериментальний проктит; супозиторії; морфологічне вивчення*

*Наведені результати вивчення ефективності нового комбінованого препарату різноспрямованої дії у формі ректальних супозиторіїв для застосування у проктології, зокрема для лікування проктитів. Експерименти були проведені на моделі формалінового проктиту у щурів. Препаратом порівняння були обрані ректальні супозиторії "Олестезин". У результаті морфологічного дослідження стану прямої кишки щурів з формаліновим проктитом доведено, що досліджуваний засіб чинить позитивний вплив на слизову оболонку прямої кишки щурів на даній моделі, зменшуючи негативний вплив токсиканту. Доведено, що досліджувані супозиторії за деякими показниками переважають ефективність препарату порівняння супозиторіїв "Олестезин". На підставі встановленої ефективності нових комбінованих ректальних супозиторіїв при експериментальному проктиті останні слід вважати перспективними для подальших досліджень з метою створення нового ефективного вітчизняного засобу для лікування проктитів.*

Проблема лікування проктологічних захворювань (геморою, анальної тріщини, проктиту та ін.) є важливою для медицини багатьох країн світу і залишається актуальною для охорони здоров'я України [6-8]. Широка розповсюдженість цих захворювань, зокрема, проктитів, збільшення кількості хворих серед працездатного населення, значна кількість ускладнень і рецидивів, спричинення багатьох фізіологічних та психологічних страждань ставлять перед медициною та фармацією серйозні завдання щодо розробки нових ефективних лікарських препаратів у раціональних лікарських формах для їх лікування [4-5]. Такі препарати згідно з сучасними уявленнями про патогенез проктитів повинні чинити протизапальну, репаративну, гемостатичну, місцевоанестезуючу дію, а іноді навіть антибактеріальну.

З огляду на це викликає зацікавлення фармакологічне вивчен-

ня нового комбінованого препарату різноспрямованої дії у формі ректальних супозиторіїв для лікування проктитів, що й стало метою нашої роботи.

### Матеріали та методи

Об'єктом нашого експериментального дослідження стали ректальні супозиторії, розроблені у Національному фармацевтичному університеті на кафедрі заводської технології ліків під керівництвом професора Д.І.Дмитрієвського, що містять діакамф, сукцифенат, анестезин та проксанолу-ву основу. Вказані компоненти комбінації підібрані з метою одночасного впливу на основні патогенетичні ланки проктиту, а саме зменшення запального процесу, виразкоутворення та порушення регенерації слизової оболонки прямої кишки, пригнічення можливої кровотечі та усунення больового синдрому.

Фармакологічне вивчення ефек-

тивності нових комбінованих супозиторіїв проводили на моделі запально-некротичного ураження прямої кишки — формалінового проктиту у щурів на базі ЦНДЛ НФаУ (зав. проф. Л.В.Яковлева).

Формаліновий проктит у наших дослідах викликали у безпородних білих щурів масою 200-250 г 2-разовим введенням 15% розчину формаліну протягом 3 днів з інтервалом 1 день [1]. Даний токсикант вводили ректально в дозі 0,2 мл/100 г маси тварини. Досліджуваний препарат та препарат порівняння (комбіновані ректальні супозиторії "Олестезин", до складу яких входить обліпихове масло (яке містить каротиноїди, вітаміни Е, К та інші корисні компоненти), натрію етазол, анестезин та поліетиленоксидна основа, виробник — "Алтайвітаміни" (Росія), які є аналогом досліджуваного препарату за показаннями до застосування), вводили у лікувально-профілактичному (паралельно з формуванням патології) режимі ректально 1 раз на день щоденно по 1 свічці на тварину. Після закінчення експерименту, тривалість

якого склала 7 днів, тварин виводили з досліду в умовах евтаназії згідно з вимогами біоетики, вилучали пряму кишку та проводили мікроскопічне дослідження зразків нижньої третини її тазового відділу.

Для цього зразки кишок фіксували у 10% розчині формаліну, проводили по спиртах зростаючої міцності, заливали у целоїдин-парафін. Зрізи для оглядової мікроскопії фарбували гематоксиліном та еозином, проводили ШК реакцію за Мак-Манусом на нейтральні полісахариди (нМПС) та реакцію з колоїдним гідроокисом заліза за методом Хейла на кислі глюкозаміноглікани (ГАГ) [2-3]. Морфологічне вивчення мікропрепаратів проводили під мікроскопом "Mikros 400" (Австрія). Мікрофотографування зображень отримували цифровим фотоапаратом "Nicon Col Pix 4500". Фотознімки обробляли на комп'ютері Pentium 4GHz за допомогою програми Nicon View 5.

Дослідні тварини були поділені на групи: інтактний контроль, контрольна патологія (неліковані тварини з патологією), тварини з модельною патологією, ліковані досліджуваними комбінованими супозиторіями; тварини з модельною патологією, ліковані супозиторіями "Олестезин". Кожна група складалася з 6 тварин.

### Результати та їх обговорення

Світлова мікроскопія оглядових препаратів прямої кишки показала типову будову стінки, яка мала слизову оболонку, підслизову оболонку, м'язову та серозну оболонку. До складу слизової оболонки входив епітелій, власна пластинка (stroma) та м'язова пластинка. Епітелій, що вкривав поверхню, однорядний, циліндричний або високий кубічний. Кутікулярна облямівка чітка. Ядра овальні, базально розташовані. Вміст келихоподібних клітин серед кутікулярних звичайний. Кишкові крипти достатньо глибокі, щільно розташовані. Гермінативна зона (зона мітозів) у крипах обмежена ділянкою дна. Просвіт крипт

помірний, криповий епітелій спокійний, келихоподібні клітини рівномірно розташовані по всій довжині крипт, численність їх у крипах збільшена відносно поверхневого епітелію. Власна оболонка слизової містила переважно лімфоїдні клітини з невеликою домішкою еозинофілів. Стан судин мікроциркуляторного русла звичайний. М'язова пластинка слизової помірна за розміром, стан її відповідав нормі. Підслизова оболонка та м'язова оболонка без особливостей (рис. 1.1).

При постановці реакцій на полісахариди виявлено, що келихоподібні клітини дна крипт містять переважно ГАГ, а по мірі пересування до просвіту кишечника — нМПС, келихоподібні клітини у поверхневому епітелії містять або суміш полісахаридів, або тільки ШК-позитивні речовини (рис. 1.2).

Ректальне дворазове введення 15% розчину формаліну призвело на 7-й день експерименту до формування у нижній частині тазового відділу прямої кишки щурів великих осередків некрозу слизової оболонки та циркуляторних порушень. У переважній більшості тварин ознак крайової епітелізації дефектів не спостерігали (рис. 1.3). У віддалених від некрозу ділянках тазового відділу прямої кишки спостерігали набряк слизової, запальну реакцію, зміни поверхневого епітелію, гіпертрофію, гіперплазію, гіперсекрецію келихоподібних клітин (рис. 1.4), зміни у локалізації та розподілі полісахаридів у слизовій (рис. 1.5-1.6). Можливо, порушення морфофункціонального стану епітеліальних клітин слизової неушкоджених формаліном ділянок прямої кишки пов'язане не тільки з їх реактивним станом, але і з деякою незрілістю їх внаслідок необхідності скорішого заміщення великої чисельності загиблених епітеліальних клітин. Відносно незрілістю келихоподібних клітин, можливо, можна пояснити і перерозподіл полісахаридів у їх секреті. Це опосередковано підтверджується поширенням гермінативної зони у кишкових крипах, посиленням мітозів у кам-

біальних клітинах кишкових крипт (поблизу дефектів), з яких, як відомо, диференціюються епітеліальні та келихоподібні клітини.

Щодо проліферативних проявів з боку келихоподібних клітин, підвищення слизоутворення у них на відстані від дефектів, то це, з нашої точки зору, носить компенсаторний характер і пояснюється необхідністю захисту епітеліальних клітин від впливу токсинів, що виникають при подібних пошкодженнях.

При застосуванні досліджуваних супозиторіїв встановлено, що останні виражено пригнічували патологічний процес, що привело до помітного зменшення інтенсивності порушень структури прямої кишки, циркуляторних порушень та запальної реакції.

Так, у даній групі тварин вказані позитивні зміни відмічалися більш ніж у 60% щурів (рис. 1.7-1.8). Також доведено, що за цими ознаками досліджуваних супозиторіїв перевищували дію препарату порівняння, де аналогічні позитивні зміни спостерігалися лише у 43% тварин (рис. 1.11-1.12).

Проте препарат порівняння супозиторіїв "Олестезин" за впливом на активацію епітелізації у прямій кишці переважав досліджувану композицію, але значно поступався їй за впливом на розвиток та зрілість грануляційної тканини. При цьому також слід відмітити, що здатність відновлювати морфологічні характеристики поверхневих епітеліальних клітин у нових комбінованих супозиторіїв була дещо більш виражена, ніж у препараті порівняння.

Крім цього, в ході досліду встановлено, що обидва препарати наближали розподіл полісахаридів у слизовій оболонці прямої кишки майже до рівня такого у групі інтактного контролю (рис. 1.9-1.10, рис. 1.13-1.14).

Таким чином, проведене гістологічне дослідження ефективності нових комбінованих супозиторіїв у порівнянні з супозиторіями "Олестезин" свідчить, що досліджуваний препарат значною мірою здатний запобігати ураженню слизової оболонки прямої киш-

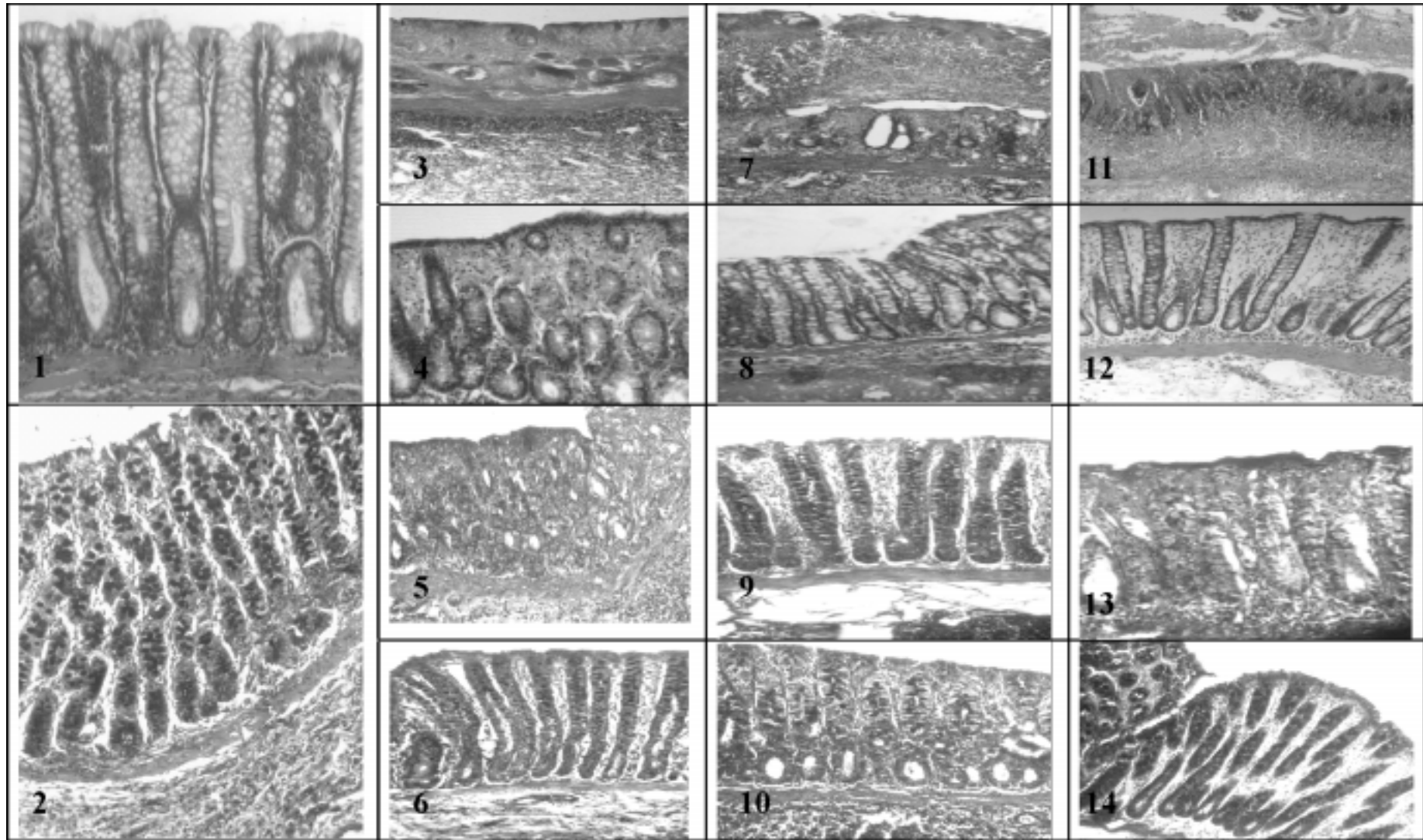


Рис. 1. Пряма кишка щура: 1-2 — інтактного; 3-6 — якому вводили формалін; 7-10 — якому на тлі формаліну вводили нову композицію супозиторіїв; 11-14 — якому на тлі формаліну вводили контрольні супозиторії. 1, 3, 4, 7, 8, 11, 12 — гематоксилін-еозин. 2, 5, 6, 9, 10, 13, 14 — ШІК-Хейл реакція.

ки щурів формаліном. При цьому порівняно з групою контрольної патології зменшується не тільки кількість випадків пошкодження, але і виразність деструктивних, циркуляторних розладів, запальних проявів, прискорюються регенераторні процеси. Це обумовлює і значно менші зміни у функціональному стані як епітеліальних, так і слизових клітин слизової, потужності секретотворення, сприяє збереженню природного розподілу полісахаридів у слизовій оболонці прямої кишки щурів, лікованих новими комбінованими супозиторіями, на від-

міну від нелікованих тварин з проктитом.

Порівнюючи вплив досліджуваного засобу з препаратом “Олестезин”, слід зазначити, що останній в цілому також чинив пригнічуючий вплив на розвиток патологічного процесу у прямій кишці щурів, але за деякими показниками поступався ефекту нової комбінації супозиторіїв.

#### ВИСНОВКИ

1. За результатами проведеного мікроскопічного дослідження ефективності нових комбінованих супозиторіїв при експериментальному формаліновому про-

ктиті доведено, що досліджуваний засіб чинить позитивний вплив на слизову оболонку прямої кишки щурів на даній моделі, зменшуючи негативний вплив токсиканта.

2. Досліджувані супозиторії за деякими показниками переважають ефективність препарату порівняння супозиторіїв “Олестезин”.

3. На підставі встановленої ефективності нової композиції при експериментальному проктиті останні слід вважати перспективними для подальших досліджень з метою створення нового ефективного вітчизняного засобу для лікування проктитів.

#### ЛІТЕРАТУРА

1. Карбушева І.В. Експериментальне вивчення фармакологічної ефективності нового поліфенольного препарату альтану при виразкових колітах: Автореф. дис. ... канд. біол. наук. — Одеса, 2002. — 17 с.
2. Меркулов Г.А. Курс патологистологической техники. — М.: Медицина, Ленингр. отд-ние, 1969. — 424 с.
3. Пирс Э. Гистохимия. — М.: Изд-во иностранной литературы, 1962. — 964 с.
4. Gupta P.J. //Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci. — 2007. — Vol. 11, №3. — P. 165-170.
5. Higgins D. //Nurs Times. — 2007. — Vol. 103, №10. — P. 26-27.
6. Lakatos P.L., Lakatos L. //Expert Opin Pharmacother. — 2008. — Vol. 9, №5. — P. 741-749.
7. Pigot F. //Rev. Prat. — 2008. — Vol. 58, №16. — P. 1763-1768.
8. Seksik P., Daniel F., Marteau P. et al. //Gastroenterol. Clin. Biol. — 2007. — Vol. 31, №4. — P. 393-397.

Адреса для листування: 61168, м. Харків,  
вул. Блюхера, 4. Тел. (0572) 67-88-52.  
Національний фармацевтичний університет

Надійшла до редакції 11.06.2009 р.