

ВИВЧЕННЯ ГАСТРОТРОПНОЇ ДІЇ ПОХІДНИХ БЕНЗОФУРАНУ, 1,5-ДИГІДРОПІРОЛ-2-ОНІВ ТА 2,3-d-ПІРИМІДИН-6-КАРБОНОВИХ КИСЛОТ, ЯКІ ВИЯВЛЯЮТЬ ВЛАСТИВОСТІ НЕСТЕРОЇДНИХ ПРОТИЗАПАЛЬНИХ ПРЕПАРАТІВ

Л.В.Яковлева, Г.Л.Литвиненко

Національний фармацевтичний університет

Ключові слова: нестероїдні протизапальні засоби; слизова оболонка шлунка; гастропатії; секреція

Наведені результати порівняльного вивчення впливу найбільш ефективних похідних — бензофурану (С764-0334), 1,5-дигідропірол-2-онів (VAZ-10), 2,3-d-піримідин-6-карбонних кислот (L486-0021) на слизову оболонку шлунка, які виявляють властивості нестероїдних протизапальних препаратів (НПЗП). Дослідження проводилися за методами Masorri-Ubert (ульцерогенна дія) та Н.І.Андреевої і С.Д.Шарової (секреторна функція). У дослідгах на щурах на першому етапі встановлена відсутність подразнюючого впливу усіх досліджуваних речовин на слизову оболонку шлунка. На другому етапі виявлено, що сполука під шифром "L486-0021" у порівнянні зі сполуками під шифрами "VAZ-10", "С764-0334" не виявляє стимулюючої дії на секреторну функцію шлунка, що вказує на її перевагу при тривалому застосуванні. Отримані дані свідчать, що серед вивчених похідних найактивнішою та перспективною для подальшого вивчення з метою створення нового НПЗП є речовина під шифром "L486-0021".

Відомо, що застосування нестероїдних протизапальних препаратів (НПЗП) за частотою розвитку побічної дії займає одне з перших місць. Серед побічних ефектів одним з найбільш широко розповсюджених є гастротоксичний [3, 8]. Підраховано, що у світі біля 30 млн людей приймають НПЗП, причому 40% з них — це люди похилого віку [6]. У зв'язку з виникненням побічних ефектів 10-12% пацієнтів вимушені відмовлятися від прийому НПЗП [3, 5].

Розвиток НПЗП-гастропатій обумовлений механізмом дії препаратів цієї групи, а саме пригніченням біосинтезу та вивільненням простагландинів (ПГ). Фізіологічна роль простагландинів Е (ПГЕ), які знаходяться в слизовій оболонці шлунка (СОШ), полягає в забезпеченні інтенсивності кро-

вотоку та синтезу муцину. Захисний ефект ПГ при виразкових ураженнях СОШ обумовлений попередженням вазоконстрикції в ній за рахунок вазодилаторної дії ПГЕ, що підсилює трофічні процеси та захищає від руйнівного впливу шлункового соку. Крім того, ПГ володіють здатністю обмежувати гормональну стимуляцію секреції кислоти в шлунку.

Група НПЗП, представлених на ринку України, достатньо велика, але їх тривале застосування обмежується високою вірогідністю виникнення побічних реакцій, особливо з боку ШКТ, що ускладнює проведення терапії хронічних захворювань та становить невирішену проблему. Застосування селективних НПЗП не завжди виправдовує себе, тому що підвищення дозування призводить до втрати даної переваги. З огляду

на це існує актуальна проблема необхідності винайдення принципово нових НПЗП з іншими механізмами реалізації протизапальної дії, які б забезпечували високу ефективність та низьку токсичність.

У зв'язку з цим широко ведуться роботи з пошуку та створення нових НПЗП, які були б високоефективними та не мали гастротоксичної дії.

Мета роботи полягала у вивченні гастротропної дії похідних під шифрами "VAZ-10", "С764-0334", "L486-0021", які виявляють властивості нестероїдних протизапальних засобів.

Матеріали та методи

Об'єктом дослідження були похідні бензофурану, 1,5-дигідропірол-2-онів та 2,3-d-піримідин-6-карбонних кислот, які були синтезовані на кафедрі управління якістю НФаУ аспірантами А.І.Федосовим і О.М.Ільченко під керівництвом проф. С.М.Ковален-

Таблиця 1

Вплив похідних та препарату порівняння на стан слизової оболонки шлунка білих безпородних статевозрілих щурів, n=6

Група тварин	Доза, мг/кг	Інтенсивність ураження, бали X, X _{min} -X _{max}
Негативний контроль	-	-
VAZ-10	1,4	0,42 (0,0+1,0)**
L486-0021	1	0,25 (0,0+0,5)**
C764-0334	1	0,17 (0,0+0,5)**
Референт-зразок "Ортофен"	8	1,75 (0,5+2,0)*

Примітки:

1) n = кількість тварин у групі;

1) * — відхилення достовірне відносно негативного контролю;

2) ** — відхилення достовірне відносно референт-зразка (ANOVA, критерій Манна-Уїтні), p<0,05.

ка, а також аспірантом О.В.Кизь на кафедрі медичної хімії НФаУ під керівництвом професора С.Г.Таран.

У рамках фармакологічного скринінгу хімічних речовин за протизапальною та анальгетичною дією з кожної групи було обрано по одному найбільш активному похідному, які представлені під шифрами "VAZ-10", "C764-0334", "L486-0021". Препаратом порівняння був обраний препарат "Ортофен" виробництва ВАТ "ФК "Здоров'я".

Досліди проводили відповідно до національних "Загальних етичних принципів експериментів на тваринах" (Україна, 2001), які узгоджуються з положеннями "Європейської конвенції про захист хребетних тварин, які використовуються для експериментальних та інших наукових цілей" (Страсбург, 1985). У дослідах використовували статевозрілих щурів масою тіла 180-200 г по 6 тварин у групі, яких витримували 24 години на голодній дієті без обмеження доступу до води. Потім дослідним тваринам внутрішньошлунково вводили виучувані речовини та препарат порівняння в ЕД₅₀, визначених за антиексудативною активністю, контрольним тваринам — еквівалентну кількість розчинника. Через 3 години тварин виводили з експерименту дислокацією шийних хребців під ефірним наркозом, витягали шлунок та за допомогою лупи макроско-

пічно досліджували стан СОШ. Ульцерогенну дію вивчали за методом Masorri-Ubert [7]. Оцінку впливу досліджуваних речовин оцінювали в балах, де: 0 балів — відсутність ушкоджень, 0,5 бали — набряк, гіперемія, краплинні крововиливи, 1 бал — від 2 до 3 невеликих виразок, 2 бали — більше 3 невеликих виразок, 3 бали — виразка значних розмірів, 4 бали — декілька великих виразок, 5 балів — прободна виразка.

Секреторну функцію шлунка вивчали за методом Н.І.Андреевої і С.Д.Шарової [1]. Експеримент проводили на статевозрілих білих щурах масою 180-220 г. Тварин витримували протягом 48 годин на голоді без обмеження прийому води. Потім дослідним тваринам внутрішньошлунково вводили досліджувані похідні і препарат порівняння в ЕД₅₀ за антиексудативною активністю (VAZ-10 — 1,4 мг/кг, C764-0334 і L486-0021 — 1 мг/кг), контрольним тваринам вводили еквівалентну кількість води очищеної. Через 1 годину тварин наркотизували 1% розчином барбамілу, робили лапаротомію і накладали лігатуру на пілоричний сфінктер шлунка. Через 4 години накладали лігатуру на кардіальний сфінктер, виймали шлунок і вимірювали об'єм шлункового соку. Інтенсивність секреції шлункового соку перераховували на 100 г маси тіла тва-

рини. Загальну кислотність визначали шляхом титрування шлункового соку 0,1 N розчином їдко-го натру за наявності індикаторів фенолфталеїну і бромтимолового синього. Загальну і вільну кислотність виражали кількістю мілілітрів 0,1 N розчину NaOH, необхідного для нейтралізації 100 мл шлункового соку. Зв'язану кислотність визначали за різницею між загальною і вільною кислотністю.

Статистичні висновки отримували на основі однофакторного дисперсійного аналізу (ANOVA), критерію Ньюмена-Кейлса (NK) з використанням програми STATISTICA (версія 6.0) [2, 4].

Результати та їх обговорення

Результати дослідження ульцерогенної дії представлені в табл. 1.

Показано, що при внутрішньошлунковому введенні досліджуваних речовин спостерігали ушкодження СОШ у вигляді набряку та гіперемії не більш ніж у двох тварин з групи (n=6). Інтенсивність ушкоджень не перевищувала 0,5 бали. У той час як у групі тварин, які одержували препарат порівняння ортофен, у всіх тварин групи відзначали наявність обширних геморагічних ерозій та виразок, а інтенсивність ураження СОШ досягала майже 2-х балів.

Аналіз отриманих результатів показав, що нові сполуки під шифрами "VAZ-10", "C764-0334" та "L486-0021" мають відмінний від ортофену та НПЗП в цілому механізм дії, не пов'язаний з пригніченням простагландинів. Результати досліджень підтверджують дані джерел літератури про наявність гастротоксичної дії ортофену.

Результати впливу речовин на секреторну функцію шлунка представлені в табл. 2.

Показано, що похідна речовина під шифром C764-0334 достовірно підвищує секрецію шлункового соку у порівнянні з тваринами контрольної групи в 2,2 рази, а з препаратом порівняння — в 1,9 рази, не порушуючи вміст

Таблиця 2

Вплив похідних та препарату порівняння на секреторну функцію шлунка білих безпородних статевозрілих щурів, n=6

Група тварин (за досліджуваним об'єктом)	Доза, мг/кг	Об'єм шлункового соку, мл/100 г маси тварини	Загальна кислотність, ммоль/л НСІ	Вільна кислотність, ммоль/л НСІ	Зв'язана кислотність, ммоль/л НСІ
Негативний контроль	Дист. вода	0,98±0,1	186,46±19,3	103,31±12,6	83,15±11,8
VAZ-10	1,4	1,16±0,6	276,53±36,8*	199,60±19,5*	76,92±23,3
L486-0021	1	1,29±0,3	184,55±21,8	117,46±34,9	67,08±9,5
C764-0334	1	2,10±0,2**/**	213,71±14,6	176,42±10,5*	37,29±5,6*
Референт-зразок "Ортофен"	8	1,09±0,1	209,47±10,1	147,9±8,12*	61,56±13,4

Примітки:

1) n = кількість тварин у групі;

2) * — відхилення достовірне відносно негативного контролю (ANOVA, критерій Newman-Keuls), p≤0,05;

3) ** — відхилення достовірне відносно референт-зразка (ANOVA, критерій Манна-Уїтні), p≤0,05.

загальної кислотності. Речовина під шифром VAZ-10 в 1,5 рази перевищує рівень загальної кислотності у порівнянні з контрольними тваринами. Жодних відмінностей у змінах фракційного складу кислотності шлункового соку під впливом речовини L486-0021 при введенні щурам не спостерігали.

Введення дослідних похідних VAZ-10 і C764-0334 та препарату порівняння ортофену приводить до достовірного підвищення в 1,4-1,9 рази вмісту вільної кислоти,

що робить їх неперспективними при тривалому застосуванні.

ВИСНОВКИ

1. Встановлено, що сполуки під шифрами "VAZ-10", "L486-0021" та "C764-0334" не чинять пошкоджуючого впливу на стан СОШ підслідних тварин. На відміну від них препарат порівняння ортофен сприяє пошкодженню СОШ: ступінь ураження СОШ у цій групі досягла 2-х балів, що свідчить про ульцерогенну дію. Нові сполуки мають відмінний від ортофену та НПЗП в

цілому механізм дії, не пов'язаний з виразним пригніченням простагландинів.

2. За результатами вивчення гастротропної дії встановлено, що речовина під шифром L486-0021 не впливає на секреторну функцію шлунка на відміну від речовин під шифром VAZ-10 та C764-0334.

3. Сполука під шифром "L486-0021" є перспективною для подальшого вивчення з метою створення нового препарату з групи НПЗП, який не має гастротоксичної дії.

ЛІТЕРАТУРА

1. Андреева Н.И., Шарова С.А. // *Фармакол. и токсикол.* — 1978. — №4. — С. 428-432.
2. Лапач С.Н., Чубенко А.В., Бабич П.Н. *Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel.* — К., 2001. — С. 320.
3. Насонов Е.Л., Каратеев А.Е. // *Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол.* — 2000. — №2. — С. 4-10.
4. Салимов Р.М. *Основные методы статистической обработки результатов фармакологических экспериментов / В кн.: Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ.* — М.: Ремедиум, 2000. — С. 349-354.
5. Brater D.C. // *J. Pain. Symptom. Manage.* — 2002. — Vol. 23 (4 Suppl.). — P. 21-23.
6. Champion G.D, Feng P.H., Azuma T. et al. // *Drugs.* — 1997. — Vol. 53. — P. 6-19.
7. Marazzi-Uberti E., Turda C. // *Med. expt.* — 1961. — Vol. 7, №1. — P. 9-14.
8. Ogino K., Harada Y., Kawamura R. et al. // *Jpn. J. Pharmacol.* — 1996. — Suppl. 1. — P. 304.

Адреса для листування: 61002, м. Харків, вул. Мельникова, 12. Тел. (57) 714-27-15.
Національний фармацевтичний університет

Надійшла до редакції 06.07.2009 р.