

УДК 615. 27: 577. 121

СРАВНИТЕЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ЭНТЕРОПРОТЕКТОРНОГО ДЕЙСТВИЯ ДЕАНОЛА АЦЕГЛУМАТА И ЭТОКСИДОЛА НА ФОНЕ ВВЕДЕНИЯ ИНДОМЕТАЦИНА И ДИКЛОФЕНАКА

Зорькин М.В., Аткарская О.А., Зорькина А.В.

ФГБОУ ВПО «Мордовский государственный университет имени Н.П. Огарева», Саранск, Республика Мордовия, e-mail: dep-general@adm.mrsu.ru

Проведено сравнительное исследование энтеропротекторного действия этоксилола (производного 3-оксипиридина) и деанола ацеглумата (производного глутаминовой кислоты). Использованы две модели язвенного поражения желудочно-кишечного тракта: 1 модель – внутрижелудочное введение индометацина в течение 10 суток, корригирующие препараты вводились внутрижелудочно зондовым способом в этот же период; 2 модель – внутримышечное введение диклофенака в течение двух суток, корригирующие препараты вводили профилактически внутримышечно в течение 5 суток. Показано, что в условиях 1-й модели деанола ацеглумат и этоксилол при их внутрижелудочном введении оказывают сходное энтеропротекторное действие, снижая количество язв в тонкой кишке на 85 % и 80 %, площадь – на 66 % и 73 %. В толстой кишке изученные препараты в равной степени ограничивали площадь язвенного поражения – на 69 % и 66 %. Количество язв толстой кишки достоверно уменьшалось на фоне введения деанола ацеглумата на 54 %. В условиях 2-й модели язвообразования этоксилол проявил более выраженное энтеропротекторное действие, снижая площадь язв в тонкой кишке на 92 %. В группе сравнения показатель уменьшился на 83 %. В толстой кишке этоксилол в большей степени уменьшал площадь язвенного поражения (на 74 % по сравнению с 46 %). В серии с введением этоксилола в условиях второй модели не регистрировалось признаков кишечного кровотечения и предотвращалось развитие прободных язв.

Ключевые слова: энтеропатия, ассоциированная с приемом нестероидных противовоспалительных препаратов, энтеропротекторное действие, этоксилол, деанола ацеглумат

COMPARATIVE RESEARCH OF ENTEROPROTECTIVE ACTION OF DEANOL ACEGLUMATE AND ETOXYDOL AGAINST THE BACKGROUND OF INTRODUCTION OF INDOMETACIN AND DICLOFENAC

Zorkin M.V., Atkarskaja O.A., Zorkina A.V.

FSBGI HPE "Mordovian Ogarev state university", Mordovian Republic, Saransk, e-mail: dep-general@adm.mrsu.ru

Search of methods of effective prophylaxis of the enteropathy associated with introduction of nonsteroid anti-inflammatory drugs, is an actual problem of pharmacology. Comparative research of enteroprotective action of etoxydol (3-oxypyridine derivative) and deanol aceglumate (glutamine acid derivative) is conducted. Two models of ulcer lesion are used: model №1 – intragastric introduction of indometacin during 10 days, corrective preparations were injected preventively intragastric in the probe method during the same period; model №2 – intramuscular introduction of diclofenac during two days, corrective preparations were injected preventively intramuscularly during 5 days. It is shown that in the conditions of the 1st model deanol aceglumate and etoxydol at their intragastric introduction have similar enteroprotective effect, reducing quantity of ulcers in a small bowel by 85 % and 80 %, the area – for 66 % and 73 %. Total number of perforated ulcers decreased by 95 % and 93 %, the area – for 94 % and 92 % respectively. In a colon deanol aceglumate reduced quantity of ulcers by 54 % and area for 69 %, and etoxydol – only area for 66 %. In the conditions of model №2 etoxydol showed more expressed enteroprotective action, reducing quantity and the area of ulcers in a small bowel by 60 % and 92 %. In group of comparison indicators decreased by 48 % and 83 % respectively. In a colon etoxydol more reduced the area of ulcers (for 74 % in comparison with 46 %). Preventive intramuscular introduction of etoxydol allowed to prevent completely development of intestinal bleeding and perforated ulcers.

Keywords: nonsteroidal anti-inflammatory drug-enteropathy, enteroprotective action, etoxydol, deanol aceglumate.

Энтеропатия, индуцированная введением нестероидных противовоспалительных средств (НПВС-энтеропатия), встречается чаще, чем НПВС-гастропатия, хотя диагностика ее затруднительна [4,7]. Серьезные осложнения НПВС-индуцированной энтеропатии могут включать массивное кровотечение, перфорацию и стриктуры, иногда приводящие к смерти [4,5,8]. Кроме того, в настоящее время нет разработанных методов лечения НПВС – индуцированной энтеропатии с обоснованной эффективностью [9,10]. Доказано, что

ингибиторы протонной помпы уменьшают тяжесть повреждения и кровотечения в желудке и двенадцатиперстной кишке, где важна роль соляной кислоты в процессе язвообразования [11,12]. Однако отсутствуют доказательства о снижении тяжести НПВС-индуцированной энтеропатии под влиянием каких-либо антисекреторных препаратов [6]. В связи с вышеуказанными данными особенно актуальным является изучение энтеропротекторного эффекта у отечественных препаратов антиоксидантного действия [1,2].

Целью работы явилось сравнение энтеропротекторного эффекта отечественных лекарственных препаратов антиоксидантного действия – деанола ацеглумата и этоксида – в условиях моделирования язвенного поражения желудочно-кишечного тракта введением индометацина и диклофенака.

Материалы и методы исследования

В работе исследовалось энтеропротекторное действие этоксида (2-этил-6-метил-3-гидроксипиридина гидроксидбутидиат), созданного на базе Всероссийского научного центра по безопасности биологически активных веществ (ВНЦ БАВ) (Старая Купавна, Россия) (директор Н.М.Митрохин) под руководством заведующей отделом химии и технологии лекарственных средств, лауреата Государственной премии РФ, доктора химических наук, профессора С.Я. Скачиловой. В качестве препарата сравнения выбран деанола ацеглумата (N-ацетил-L-глутамат 2 (диметиламино) этанола) с доказанным ранее энтеропротекторным действием в условиях индукции эрозивно-язвенного поражения желудочно-кишечного тракта нестероидными противовоспалительными препаратами [2], также созданный на базе ВНЦ БАВ.

Экспериментальные исследования выполнены на 60 белых нелинейных крысах-самцах весом 220-280гр., содержащихся в стандартных условиях вивария Медицинского института ФГБОУ ВПО «МГУ им. Н.П.Огарева», в соответствии со статьей 11 Хельсинской декларации Всемирной медицинской ассоциации (1964г.), «Международными рекомендациями по проведению медико-биологических исследований с использованием животных» (1985г.) и «Правилами лабораторной практики в Российской Федерации» (приказ МЗ и СР РФ № 708н от 23.08.2010 г.).

В первом разделе экспериментов в качестве модели язвообразования использовали 5-дневное введение индометацина в дозе 10 мг/кг внутрижелудочно зондовым способом после двух часов без пищи и воды. Контрольную группу составили 10 животных. Летальность в контрольной группе составила 20%. Животным опытной группы (n=8) в течение 5 суток эксперимента вводили внутрижелудочно зондовым способом этоксидол в дозе 25 мг/кг один раз в день. Животным группы сравнения (n=8) вводили деанола ацеглумат в условно изотоксической дозе 250 мг/кг через 30 минут после введения индометацина. Оценку результатов проводили на 11 сутки эксперимента. В опытных группах летальность отсутствовала.

Во втором разделе экспериментов животным опытной группы вводили этоксидол в дозе 25 мг/кг внутримышечно в течение 5 суток (n=12), животным группы сравнения вводили внутримышечно деанола ацеглумат в дозе 250 мг/кг в течение 5 суток. Язвенное поражение желудочно-кишечного тракта воспроизводили путем внутримышечного введения диклофенака в дозе 50 мг/кг на 5 и 6 сутки эксперимента. Животные контрольной группы (n=12) не получали какой-либо профилактической фармакологической коррекции. Оценка результатов проводилась на 7 сутки эксперимента.

Все манипуляции с причинением боли проводились под общим обезболиванием в виде внутривентрального введения тиопентала натрия в дозе 50 мг/кг. Выведение животных из опыта осуществлялось после исчезновения роговичного рефлекса гильотин-

ным способом. Кишечник вскрывался на всем протяжении. Визуально оценивалось язвенное поражение слизистой оболочки тонкой и толстой кишки по методике Н.Е. Чернеховской с соавт., (2006) [3]. Проводили оценку количества язв, общей площади язвенного поражения, рассчитывали количество и площадь язв на 1 см длины тонкой кишки, оценивали количество и площадь язв с гемосидерином, количество и площадь прободных язв. Сравнивали долю животных с признаками кровотечения, долю животных с наличием прободных язв, летальность животных в группах.

Полученные данные обрабатывались методами вариационной статистики с использованием программ StatPlus 2009 Professional. Вычисляли среднее арифметическое (M) и среднюю квадратическую ошибку (m), представляя данные в виде M±m. Для оценки значимости различий двух выборок применяли параметрический (t-критерий Стьюдента) и непараметрические (χ^2 , Фишера) критерии. Различия считались достоверными при уровне значимости p<0,05.

Результаты и их обсуждение

Введение индометацина привело к выраженному язвообразованию в слизистой оболочке тонкой и толстой кишки. У всех животных контрольной группы регистрировались прободные язвы, признаки кровотечения из язв тонкой и толстой кишки. На фоне введения индометацина наблюдалась гибель 20 % животных.

В серии сравнения введение деанола ацеглумата в изученной дозе привело к сокращению количества язв в тонкой кишке на 85 % (с 1,55±0,142 до 0,234±0,150 язв/см, p<0,05). При этом площадь язвенного поражения тонкой кишки сократилась на 66 % (с 1,788±0,208 мм²/см до 0,599±0,056 мм²/см, p<0,05).

В серии с применением деанола ацеглумата не регистрировалось язв с гемосидерином ($\chi^2=3,961$, p=0,047, по критерию Фишера p=0,022). Доля животных с прободными язвами уменьшилась со 100% до 57 % (p>0,05). Количество прободных язв сократилось на 95 % (с 25,75±2,48 до 1,286±0,567, p<0,001) на 1 животное, а площадь – на 94 % (с 54,11±5,18 до 3,31±1,21 мм², p<0,001). В толстой кишке введение деанола ацеглумата уменьшило количество язв на 54 % (с 22,5±1,35 до 10,38±1,59, p<0,05), а их площадь – на 69,4 % (с 157,89±18,91 до 48,28±4,88 мм², p<0,01).

Этоксидол при внутрижелудочном введении в дозе 25 мг/кг также оказал выраженное энтеропротекторное действие. Препарат уменьшал количество язв в тонкой кишке на 80 % (до 0,315±0,065 язв/см, p<0,001). Площадь язвенного поражения тонкой кишки сокращалась на 73 % (до 0,479±0,116 мм²/см, p<0,001). У всех животных опытной группы предотвращалось развитие кровотечения ($\chi^2=3,961$, p=0,047, по критерию Фишера p=0,022).

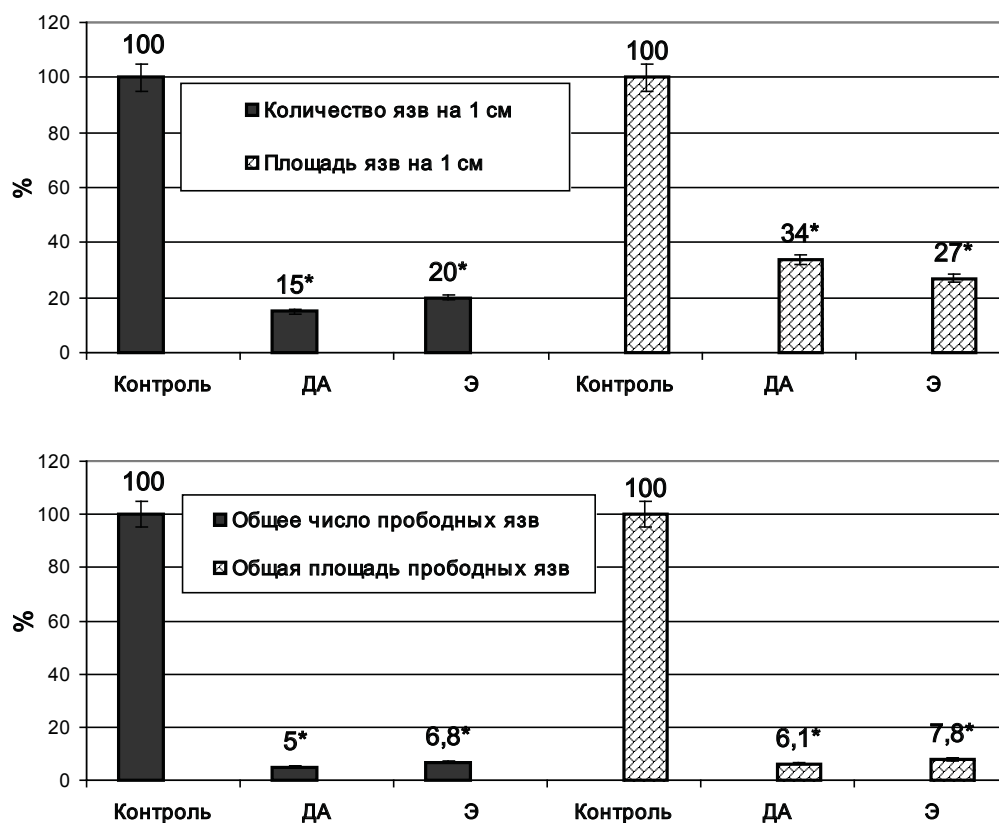


Рис. 1. Влияние деанола ацеглумата (250 мг/кг) и этоксида (25 мг/кг) при внутрижелудочном введении зондовым способом на процессы язвообразования в тонкой кишке, индуцированные введением индометацина 10 мг/кг (в % к данным контроля); * – достоверность различия $p < 0,05$ по отношению к данным контрольной группы

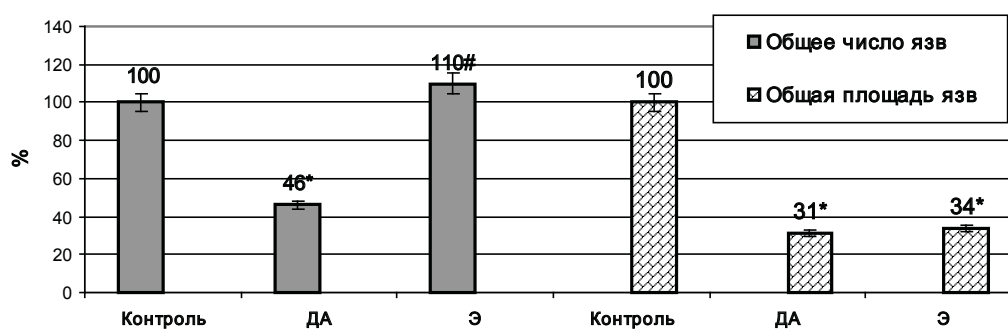


Рис. 2. Влияние деанола ацеглумата (250 мг/кг) и этоксида (25 мг/кг) при внутрижелудочном введении зондовым способом на процессы язвообразования в толстой кишке, индуцированные введением индометацина 10 мг/кг (в % к данным контроля); * – достоверность различия $p < 0,05$ по отношению к данным контрольной группы, # – к данным группы сравнения

Количество прободных язв уменьшилось на 93,2 % (до $1,75 \pm 1,08$, $p < 0,05$), площадь – на 92,2 % ($p < 0,01$). Доля животных с прободными язвами уменьшилась до 50 % ($\chi^2 = 0,246$, $p = 0,620$). В толстой кишке введение этоксида не повлияло на количество

язв ($24,75 \pm 5,93$, $p > 0,05$), но площадь язвенного поражения уменьшилась на 66 % ($54,04 \pm 11,38$ мм², $p < 0,05$).

Во втором разделе экспериментов в контрольной группе на фоне введения диклофенака летальность животных составила 25 %.

Процессы язвообразования в кишечнике, признаки кровотечения и развитие прободных язв наблюдалось у всех животных контрольной серии. Количество язв составило на 1 см длины тонкой кишки – $1,357 \pm 0,136$ язв/см. Площадь язвенного поражения достигла $7,307 \pm 1,386$ мм²/см. Кол-во прободных язв составило $8,25 \pm 0,881$ в среднем на 1 животное в группе, по площади – $22,91 \pm 3,06$ мм². Количество язв с гемосидерином составило $40 \pm 6,84$. Их площадь достигла 71 % от общей площади язвенного поражения ($318,8 \pm 95,53$ мм²). В толстой кишке количество язв достигало $29,25 \pm 2,23$ на 1 животное, площадь их составила $320,19 \pm 26,69$ мм². У 5 из 8 животных наблюдались признаки кровотечения из язв толстой кишки. В группе сравнения на фоне внутримышечного введения деанола ацеглумата количество язв в тонкой кишке уменьшалось на 48 %

(до $0,704 \pm 0,086$ язв/см, $p < 0,05$). Площадь язв в тонкой кишке также сокращалась на 83 % (до $1,220 \pm 0,123$ мм²/см, $p < 0,001$). У 3 животных из 12 наблюдалось образование прободных язв, однако их среднее количество уменьшилось на 97% ($p < 0,001$), а площадь – на 96 % ($p < 0,001$). У 10 из 12 животных в группе регистрировались признаки кровотечения. По сравнению с контрольной серией количество язв с гемосидерином в тонкой кишке уменьшилось на 73 % ($p < 0,05$), а площадь – на 91 % ($p < 0,001$). В толстой кишке количество язв на фоне предварительного введения деанола ацеглумата не снижалось, но площадь уменьшалась на 46 % (до $171,56 \pm 8,59$ мм², $p < 0,05$). Количество язв с тромбом также сократилось на 32 % (с $19,00 \pm 2,31$ до $13,00 \pm 2,59$), а их площадь – на 68 % (с $292,0 \pm 27,9$ мм² до $93,63 \pm 19,96$ мм²).

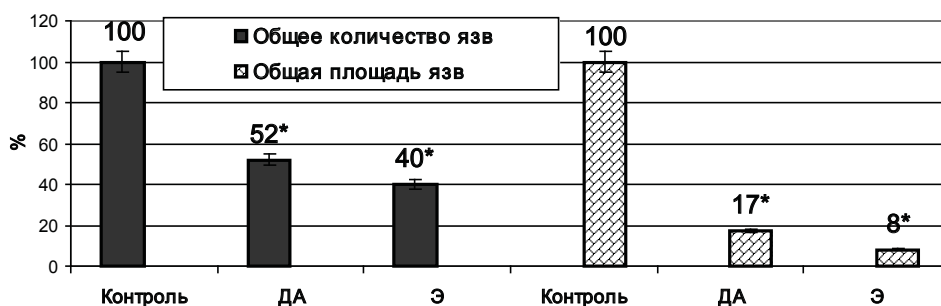


Рис. 3. Влияние деанола ацеглумата (250 мг/кг) и этоксида (25 мг/кг) при внутримышечном введении на процессы язвообразования в тонкой кишке, индуцированные введением диклофенака 50 мг/кг в/м (в % к данным контроля); ДА – деанола ацеглумат; Э – этоксидол; * – достоверность различия $p < 0,05$ по отношению к данным контрольной группы

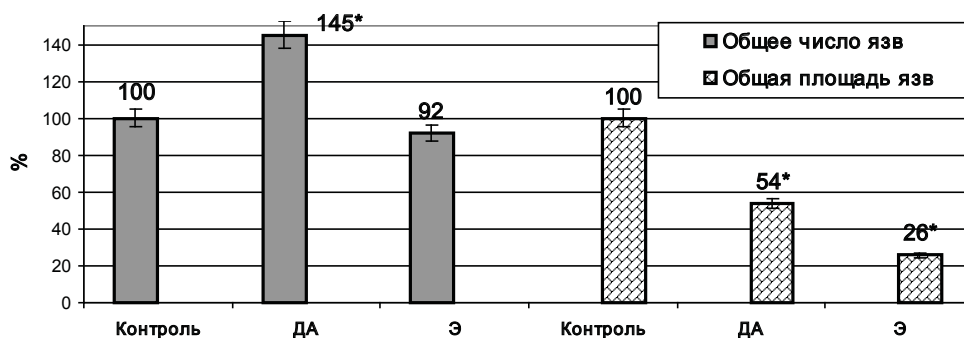


Рис. 4. Влияние деанола ацеглумата (250 мг/кг) и этоксида (25 мг/кг) при внутримышечном введении на процессы язвообразования в толстой кишке, индуцированные введением диклофенака 50 мг/кг в/м (в % к данным контроля); ДА – деанола ацеглумат; Э – этоксидол; * – достоверность различия $p < 0,05$ по отношению к данным контрольной группы

В опытной группе на фоне предварительного внутримышечного введения этоксида в дозе 25 мг/кг наблюдалось снижение общего количества язв в тонкой кишке на 60 % (до $0,537 \pm 0,125$ язв/см, $p < 0,05$) и площади язвенного поражения – на 92 % (до $0,577 \pm 0,142$ мм²/см, $p < 0,001$). В толстой кишке у животных опытной группы количество язв составило 92 % от показателя контроля, площадь язвенного поражения уменьшалась на 74 % ($p < 0,001$). У всех животных полностью предотвращалось развитие кишечных кровотечений и прободных язв ($r = 6,129$, $p = 0,013$ по χ^2 , по критерию Фишера $p = 0,008$).

Заклучение

Таким образом, полученные результаты подтверждают достоверное энтеропротекторное действие деанола ацеглумата и этоксида в условиях введения нестероидных противовоспалительных препаратов. Причем, при внутрижелудочном введении на модели индометацинового повреждения желудочно-кишечного тракта у изученных препаратов наблюдается одинаковый противоязвенный эффект в тонкой кишке, но в толстой кишке деанола ацеглумат оказывает более выраженное противоязвенное действие. При профилактическом внутримышечном введении препаратов в изученных дозах во 2-й модели энтеропротекторный эффект этоксида более выражен, чем у деанола ацеглумата. Так, площадь язвенного поражения в тонкой кишке в группе животных, получавших этоксидол в/м, на 53% меньше. Кроме того, в отличие от серии с в/м введением деанола ацеглумата, полностью предотвращается развитие кровотечения и прободных язв.

Список литературы

1. Зорькин М.В., Аткарская О.А. Перспективы профилактической энтеропroteкции в условиях введения диклофенака в эксперименте // Современные проблемы науки и образования. – 2014. – № 3. URL: <http://www.science-education.ru/117-13153> (дата обращения: 20.05.2014).
2. Патент РФ №2435575, 10.11.2011.
3. Чернеховская Н.Е. Эндоскопическая диагностика заболеваний пищевода, желудка и тонкой кишки. – М.: МЕДпресс-информ, 2006. – 91с.
4. Adebayo D, Bjarnason I. Is non-steroidal anti-inflammatory drug (NSAID) enteropathy clinically more important than NSAID gastropathy? // *Postgrad Med J.* – 2006. – №82. – P.186-191. [PMID: 16517800 DOI: 10.1136/pgmj.2005.039586].
5. Davies N.M. Sustained release and enteric coated NSAIDs: are they really GI safe? // *J Pharm Pharm Sci.* – 1999. – №2. – P.5-14 [PMID: 10951657].
6. Lanas A, Scarpignato C. Microbial flora in NSAID-induced intestinal damage: a role for antibiotics? // *Digestion.* – 2006. – №73. – Suppl 1. – P. 136-150 [PMID: 16498262 DOI: 10.1159/000089789].
7. McCarthy D.M. GI bleeding: problems that persist. // *Gastrointest Endosc.* – 2009. – №70. – P.225-228 [PMID: 19631801 DOI: 10.1016/j.gie.2008.12.247].
8. Park S.C. Prevention and management of non-steroidal anti-inflammatory drugs-induced small intestinal injury // *World J Gastroenterol.* – 2011. – №17. – P.4647-4653 [PMID: 22180706 DOI: 10.3748/wjg.v17.i42.4647].
9. Wallace J.L. Mechanisms, prevention and clinical implications of nonsteroidal anti-inflammatory drug-enteropathy // *World J Gastroenterol.* – 2013. March 28. 19(12): 1861-1876. <http://www.wjgnet.com/1007-9327/pdf/v19/i12/1861.pdf>
10. Wallace J.L. NSAID gastropathy and enteropathy: distinct pathogenesis likely necessitates distinct prevention strategies // *Br J Pharmacol.* – 2012. – №165. – P.67-74 [PMID: 21627632 DOI: 10.1111/j.1476-5381.2011.01509.x].
11. Wallace J.L. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and gastroenteropathy: the second hundred years // *Gastroenterology.* – 1997. – №112. – P.1000-1016 [PMID: 9041264 DOI: 10.1053/gast.1997.v112.pm9041264].
12. Wallace J.L. Prostaglandins, NSAIDs, and gastric mucosal protection: why doesn't the stomach digest itself? // *Physiol Rev.* – 2008. – №88. – P.1547-1565 [PMID: 18923189 DOI: 10.1152/physrev.00004.2008].

References

1. Zorkin M.V., Atkarskaja O.A. Journal of Computer-Sovremennueproblemunaookiobrazovaniya, 2014, no.3; available at: <http://www.science-education.ru/117-13153> (20.05.2014).
2. Patent RF №2435575, 10.11.2011.
3. Chernehovskaja N.E. Endoskopicheskayadiagnostikazabo-levaniypischevoda, zheludka i tonkoykishki [Endoscopic diagnostics of diseases of a gullet, stomach and small intestine]. Moscow, MEDpress-inform, 2006. 91p.
4. Adebayo D, Bjarnason I. *Postgrad Med J.* 2006. №82. P.186-191 [PMID: 16517800 DOI: 10.1136/pgmj.2005.039586]
5. Davies N.M. *J Pharm Pharm Sci* 1999. №2. P.5-14 [PMID: 10951657]
6. Lanas A, Scarpignato C. Microbial flora in NSAID-induced intestinal damage: a role for antibiotics? *Digestion* 2006. №73. Suppl 1. P. 136-150 [PMID: 16498262 DOI: 10.1159/000089789]
7. McCarthy D.M. *Gastrointest Endosc* 2009. №70. P.225-228 [PMID: 19631801 DOI: 10.1016/j.gie.2008.12.247]
8. Park S.C. *World J Gastroenterol* 2011. №17. P.4647-4653 [PMID: 22180706 DOI: 10.3748/wjg.v17.i42.4647]
9. Wallace J.L. *World J Gastroenterol.* 2013. March 28; 19(12): 1861-1876. <http://www.wjgnet.com/1007-9327/pdf/v19/i12/1861.pdf>
10. Wallace J.L. *Br J Pharmacol* 2012. №165. P.67-74 [PMID: 21627632 DOI: 10.1111/j.1476-5381.2011.01509.x]
11. Wallace J.L. *Gastroenterology* 1997. №112. P.1000-1016 [PMID: 9041264 DOI: 10.1053/gast.1997.v112.pm9041264]
12. Wallace J.L. *Physiol Rev* 2008. №88. P.1547-1565 [PMID: 18923189 DOI: 10.1152/physrev.00004.2008]

Рецензенты:

Инчина В.И., д.м.н., профессор, заведующий кафедрой фармакологии Медицинского института ФГБОУ ВПО «Мордовский государственный университет имени Н.П. Огарева», г. Саранск;

Лещанкина Н.Ю., д.м.н., профессор, заведующий кафедрой госпитальной терапии Медицинского института ФГБОУ ВПО «Мордовский государственный университет имени Н.П.Огарева», г. Саранск.

Работа поступила в редакцию 24.06.2014.