

СОСТОЯНИЕ ПРООКСИДАНТНО-АНТИОКСИДАНТНОГО ГОМЕОСТАЗА ПРИ ФАРМАКОТЕРАПИИ ИБУПРОФЕНОМ И ЕГО КОМБИНАЦИЕЙ С ВИНБОРОНОМ АДЬЮВАНТНОГО АРТРИТА У КРЫС

Гладких Ф. В.¹, Степанюк Н. Г.²

¹Казатинская центральная районная больница Винницкой области
Отделение экстренной (неотложной) медицинской помощи
г. Казатин, Украина

²Винницкий национальный медицинский университет им. Н.И. Пирогова
Кафедра фармакологии
г. Винница, Украина

Ключевые слова: ибупрофен, винборон, супероксиддисмутаза, липопероксидация

Резюме: В проведенном исследовании было установлено, что комбинированное применение ибупрофена и винборона сопровождается более выраженным угнетением прооксидантной и активацией антиоксидантной систем в сравнении с монотерапией ибупрофеном адьювантного артрита у крыс.

Resume: In this study it was found that the combined use of ibuprofen and vinboron leads to a more pronounced inhibition of the activation of the antioxidant and prooxidant system in comparison with monotherapy by ibuprofen adjuvant arthritis in rats.

Актуальность. Группа нестероидных противовоспалительных средств (НПВС) является одним из важнейших и незаменимых компонентов комплексного лечения ревматологических заболеваний. Вместе с тем НПВС, обладающие столь широкой палитрой фармакотерапевтической эффективности, могут индуцировать развитие неблагоприятных эффектов, особенно на фоне длительного приёма. Повреждающее действие на слизистую оболочку отмечается во всех отделах желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), но наиболее выражено в участках гастродуоденальной зоны, и, прежде всего в антральном отделе желудка, где наиболее высокая плотность рецепторов простагландинов [5, 6, 9].

Данные многочисленных исследований убедительно свидетельствуют о том, что эрозивно-язвенные поражения ЖКТ обязательно сопровождаются нарушениями микроциркуляции, биохимических процессов, воспалением, иммунными нарушениями, при которых немаловажная роль принадлежит активации перекисного окисления липидов (ПОЛ). Свободные радикалы реализуют свое повреждающее действие путем взаимодействия с мембранами клеток, что приводит к нарушению их проницаемости, запуску свободнорадикальных реакций, дестабилизирующих мембраны, способствует утечке ферментов из лизосом, инактивации ферментов аэробного окисления и разобщению процессов окислительного фосфорилирования. Кроме того, избыточное накопление в клетке свободных радикалов лежит в основе

формирования оксидативного стресса, который может выступать активатором стимулированного тканевого апоптоза [2, 6, 9].

Беря во внимание многогранность патогенеза НПВС-индуцированных гастропатий мы считаем целесообразным применение препаратов с политропными фармакологическими свойствами с целью нивелирования побочных эффектов, а также потенцирования активности нестероидных антифлогистиков.

Наше внимание привлёк новый украинский спазмолитик с политропными фармакологическими эффектами винборон (ресинтезированный на НПЦ «Борщаговский ХФЗ» (г. Киев) феникаберан). Винборону присущ комплекс ценных фармакологических свойств: спазмолитическое, противовоспалительное, обезболивающее (местное и центральное), противоишемическое, антиоксидантное, антиагрегантное, иммуномодулирующее, противомикробное, токолитическое, кардиопротекторное, церебропротекторное, а также стимулирующее влияние на микроциркуляцию [8].

Среди НПВС для исследования нами был выбран ибупрофен. Еще в 1957 г. британский фармаколог Stewart Adams и химик John Nicholson начали поиски нового противовоспалительного и жаропонижающего средства. Главной целью было создание препарата с лучшим профилем безопасности чем у ацетилсалициловой кислоты. Исследовав более 600 фенилпропионовых производных, в 1958 было отобрано 2 (4-изобутилфенил) пропионовую кислоту (рис. 1) для дальнейшего ее изучения.

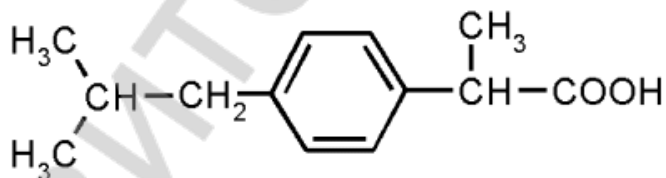


Рис. 1 – Ибупрофен (2-(4-изобутилфенил) пропионовая кислота)

12 января 1962 г. Британским патентным бюро указанное химическое соединение было зарегистрировано как лекарственный препарат под названием «Бруфен», который отпускался по рецепту врача и предназначался для лечения ревматоидного артрита. В США препарат был зарегистрирован в 1974 г. под торговым названием «Мотрин®». В 1983 г. в Великобритании ибупрофен под торговым названием «Нурофен» было разрешено к отпуску без рецепта врача, а в 1984 г. он приобрел статус безрецептурного лекарственного средства в США. В 2006 г. ибупрофен было разрешено назначать детям от 6 лет. Сегодня его применяют у детей старше 6 мес. как безрецептурное средство, и в возрасте с 3 мес. – по рекомендации врача [10].

Ранее нами было установлено, что винборон способен потенцировать противовоспалительную и анальгетическую активность ибупрофена на модели адьювантного артрита у крыс [1].

Цель: охарактеризовать влияние ибупрофена и его комбинации с винбороном на состояние прооксидантно-антиоксидантной системы на модели адьювантного артрита (АА) у крыс.

Задачи:

1. Охарактеризовать влияние монотерапии ибупрофеном и его комбинации с винбороном на концентрацию малонового диальдегида (МДА) в периферической крови крыс с АА на 28 день эксперимента.

2. Охарактеризовать влияние монотерапии ибупрофеном и его комбинации с винбороном на активность супероксиддисмутазы (СОД) в периферической крови крыс с АА на 28 день эксперимента.

Материалы и методы. Исследование проведено на 28 половозрелых крысах-самцах, разбитых на 4 группы: I – интактные крысы (n=7), II – крысы со смоделированным АА без лечения (контроль), III – крысы с АА (n=7), леченные ибупрофеном (218 мг/кг, внутривентрально (в/ж)), IV – крысы с АА (n=7), леченные ибупрофеном (218 мг/кг, в/ж) в сочетании с винбороном (11 мг/кг, в/ж). Винборон, растворенный в 0,9% растворе NaCl, вводился за 60 мин. до введения ибупрофена. Ибупрофен вводили внутривентрально в виде взвеси на 3% крахмальной слизи два раза в сутки (109 мг/кг на один прием). Указанные препараты применяли в среднетерапевтических дозах для человека, заимствованных из литературы [8, 10]. Пересчет препаратов с дозы человека на крыс осуществляли с использованием коэффициента видовой чувствительности по Ю. Р. Рыболовлеву.

АА моделировали путем субплантарного введения полного адьюванта Фрейнда в заднюю правую лапку из расчета 0,1 мл на крысу («Доклинические исследования» под ред. А. В. Стефанова, 2001). День введения адьюванта считали как «0» день эксперимента. Лечение АА проводилось с 14 по 28 день, путем внутривентрального введения исследуемых препаратов. Начало введения лекарственных средств отвечало максимальной воспалительной реакции. Оценка эффективности лечения проводили на 28 сутки эксперимента [3]. Концентрацию МДА определяли по реакции с тиобарбитуровой кислотой [7]. Активность СОД оценивали спектрофотометрически, путём определения степени торможения реакции окисления кверцетина по В. А. Костюку [4].

Результаты и их обсуждение. Нами было установлено (рис 2), что в контрольной группе о развитии системного воспалительного процесса свидетельствовало возрастание на 57% концентрации МДА (7,26 мкмоль/л) относительно группы интактных животных (4,63 мкмоль/л). Данные изменения указывали на активацию прооксидантной системы при развитии АА у крыс.

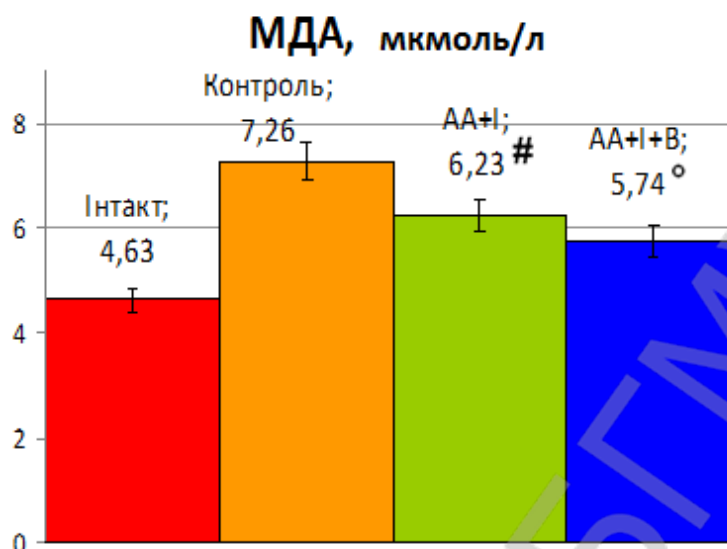


Рис. 2 – Уровень малонового диальдегида (МДА) у крыс на 28 день эксперимента

Примечания:

1. ° – $p \leq 0,05$ относительно группы монотерапии ибупрофеном;
2. # – $p \leq 0,05$ относительно контрольной группы;
3. АА+I – монотерапия адьювантного артрита ибупрофеном;
4. АА+I +В – комбинированная фармакотерапия адьювантного артрита ибупрофеном и винбороном.

Вместе с тем (рис. 3), это сопоставлялось со снижением на 31% активности СОД (47,1%) относительно интактных животных (68,6%), что свидетельствует об угнетении физиологических систем защиты организма от чрезмерного ПОЛ.

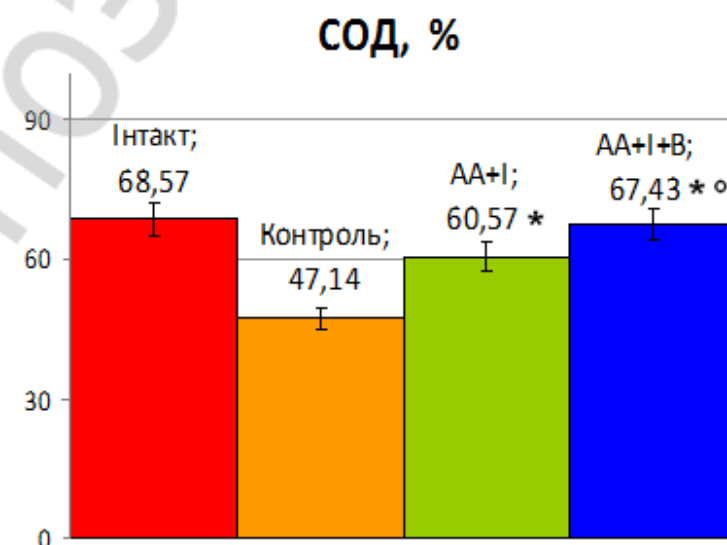


Рис. 3– Активность супероксиддисмутазы (СОД) у крыс на 28 день эксперимента

Примечания:

1. * – $p \leq 0,05$ относительно интактной группы;
2. ° – $p \leq 0,05$ относительно группы монотерапии ибупрофеном;
3. AA+I – монотерапия адьювантного артрита ибупрофеном;
4. AA+I +B – комбинированная фармакотерапия адьювантного артрита ибупрофеном и винбороном.

Обращает на себя внимание соотношение между активностью СОД и уровнем МДА в крови, которое характеризует баланс между образованием продуктов ПОЛ и возможностями их утилизации. Так, комбинированное применение ибупрофена с винбороном привело к статистически достоверному снижению на 21% активности МДА (5,74 мкмоль/л) относительно контрольной группы (7,26 мкмоль/л), что на 7% превышало показатели группы монотерапии ибупрофеном (6,23 мкмоль/л) и указывало на подавление прооксидантной системы. В то же время, рост активности СОД при комбинированной терапии (67,4%) превышал на 14,6% показатели группы монотерапии ибупрофеном (60,6%) относительно контрольной группы (47,14%), что свидетельствовало о большей активации антиоксидантной системы.

Выводы:

1. Развитие AA у крыс сопровождается развитием окислительного стресса, о чем свидетельствовала активация прооксидантной и угнетение антиоксидантной систем.

2. Монотерапия адьювантного артрита у крыс ибупрофеном привела к подавлению активности прооксидантной системы и активации антиоксидантной системы.

3. Комбинированная фармакотерапия ибупрофеном и винбороном адьювантного артрита у крыс привела к статистически достоверному снижению концентрации МДА на 21% и повышению СОД на 43% относительно животных контрольной группы, что подтверждает ранее установленную способность винборона потенцировать противовоспалительные свойства ибупрофена, поскольку угнетение ПОЛ можно рассматривать как проявление противовоспалительного действия НПВС. Кроме того указанные изменения согласуются с данными о наличии у винборона антиоксидантных свойств.

Литература

1. Гладких Ф. В. Характеристика протизапальної та знеболуючої активності ібупрофену та його комбінації з вінбороном на моделі ад'ювантного артриту у щурів / Ф. В. Гладких, Н. Г. Степанюк // Вісник наукових досліджень. – 2015. – № 2 (79). – С. 108-111.
2. Губский Ю. И. Смерть клетки : свободные радикалы, некроз и апоптоз : монография / Ю. И. Губский. – Винница : Нова Книга, 2015. – 360 с.
3. Доклінічні дослідження лікарських засобів : метод. рекомендації; за ред. член-кор. АМН України О. В. Стефанова. – К. : ВД «Авіцена», 2001. – 527 с.

4. Костюк В. А. Простой и чувствительный метод определения активности супрокиддисмугазы, основанный на реакции окисления кверцетина / В. А. Костюк, А. И. Потапович, Ж. В. Ковалёва // Вопросы медицинской химии. – 1990. – № 2. – С. 88-91.
5. Пахомова И. Г. Экспериментальные особенности НПВС-индуцированных поражений желудочно-кишечного тракта / И. Г. Пахомова, Ю. П. Успенский, М. Н. Макарова, В. Г. Макаров, В. А. Егошина // Клинические и экспериментальные исследования. – 2011. – № 3 (40). – С. 125-130.
6. Подплетняя Е. А. Механизмы гастродуоденотоксичности нестероидных противовоспалительных средств (обзор литературы) / Е. А. Подплетняя, В. И. Мамчур // Журнал Академії медичних наук України. – 2005. – Т.11, № 1. – С. 47-62.
7. Стальная И. Д. Метод определения малонового диальдегида с помощью тиобарбитуровой кислоты / И. Д. Стальная, Г. Г. Гаришвили // Современные методы в биохимии ; под. ред. В. И. Ореховича. – М. : Медицина, 1977. – С. 57-59.
8. Степанюк Г. І. Вінборон – лікарський засіб з політропними фармакологічними властивостями : монографія / Г. І. Степанюк, О. О. Пентюк, Р. П. Піскун. – Вінниця : Издат. «Континент-Прим», 2007. – 243с.
9. Matsui H. The pathophysiology of non-steroidal anti-inflammatory drug (NSAID)-induced mucosal injuries in stomach and small intestine / H. Matsui, O. Shimokawa, T. Kaneko, Y. Nagano, K. Rai, I. Hyodo // J. Clin. Biochem. Nutr. – 2011. – Vol. 48, № 2. – P. 107–111.
10. Rainsford K. D. Ibuprofen : Pharmacology, Therapeutics and Side Effects : monograph / K. D. Rainsford. – Heidelberg : Springer Basel, 2012 – 259 p.