

УДК 615.015.35:615.276:547.728.2

А. І. Юрченко¹, Г. І. Степанюк¹, О. І. Альчук¹, С. І. Коваленко², К. П. Шабельник²¹Вінницький національний медичний університет ім. М. І. Пирогова²Запорізький державний медичний університет

ПОРІВНЯЛЬНА ОЦІНКА ГАСТРОТОКСИЧНОСТІ ПОХІДНИХ 4-ОКСО(АМІНО-)ХІНАЗОЛІНУ (СПЛУК ПК-66 ТА ПК-199), ДИКЛОФЕНАКУ ТА КЕТОРОЛАКУ ПРИ ЇХ ТРИВАЛОМУ ВВЕДЕННІ В ОРГАНІЗМ

Курсове (30 днів) внутрішньоочеревинне введення щурам похідних 4-оксо(аміно-)хіназоліну (сполук ПК-66, ПК-199) в дозах, що дорівнювали половинній кількості їх ED_{50} за анальгетичною активністю, та диклофенаку натрію і кеторолаку призводить до розвитку ушкоджень слизової оболонки шлунка різного ступеня. Встановлено, що сполука ПК-66 за показниками гастротоксичності є більш безпечною, ніж ПК-199. При цьому значно переважає диклофенак натрію та кеторолак. Це вказує на перспективність подальшого поглибленого вивчення фармакологічних властивостей сполуки ПК-66.

Ключові слова: гастротоксичність; похідні 4-оксо(аміно-)хіназоліну; диклофенак натрію; кеторолак

ВСТУП

Ненаркотичні анагетика та нестероїдні протизапальні засоби (НПЗЗ) посідають одне з перших місць у лікуванні запальних та больових синдромів, оскільки проявляють виражену протизапальну та анальгетичну дію [4]. Більше тридцяти мільйонів людей у всьому світі щорічно приймають препарати даної групи, при цьому значну кількість в амбулаторному режимі та при довгостроковому застосуванні [2]. Приблизно у 70 % хворих тривале застосування ненаркотичних анагетиків та НПЗЗ супроводжується рядом побічних ефектів, перше місце серед яких посідають дистрофічні та запальні зміни слизової оболонки травного каналу, що супроводжується ерозіями та виразкою шлунка або дванадцятипалої кишки [1, 5]. Оскільки вказані побічні реакції, як і механізм протизапальної та знеболюючої дії препаратів вказаної групи пов'язані з їх антипростагландинним ефектом, уникнути цих ускладнень практично неможливо [7]. Наведені дані вказують на необхідність пошуку нових хімічних сполук з протизапальною та анальгетичною активністю, перспективних для створення на їх основі більш ефективних та безпечних знеболюючих препаратів з вказаною дією.

У попередніх скринінгових дослідженнях у ряду нових похідних 4-оксо (аміно-)хіназоліну нами було виявлено дві сполуки-лідери (ПК-66 та ПК-199) із вираженим знеболюючим та протизапальним ефектом [11]. На моделях болю, викликаного електроімпульс-

ним подразненням слизової оболонки прямої кишки та термічним подразненням хвоста щурів, встановлено, що сполуки ПК-66 та ПК-199 прирівнюються до диклофенаку натрію та кеторолаку як за силою, так і за тривалістю знеболюючого ефекту. За даними літератури [9, 10] вказаним сполукам притаманні також церебро- та актопротекторні властивості, до того ж речовини цього класу мають доведену низьку токсичність [8]. Все це дає підставу для подальшого поглибленого вивчення фармакологічних властивостей сполук ПК-66 та ПК-199 для з'ясування питання придатності для створення нового знеболюючого засобу. Оскільки основною перепоною для тривалого застосування в клініці ненаркотичних анагетиків та НПЗЗ є їх гастротоксичність, представляє інтерес охарактеризувати вплив сполук ПК-66 та ПК-199 на слизову оболонку шлунка (СОШ) при курсовому введенні в організм.

Мета дослідження – дати порівняльну оцінку гастротоксичності сполук ПК-66 та ПК-199 з диклофенаком натрію та кеторолаком при їх тривалому введенні в організм лабораторних тварин для визначення сполуки, найбільш перспективної для подальшого дослідження.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Досліди проведено на 35 щурах-самцях масою тіла 165-210 г, отриманих з віварію Вінницького національного медичного університету ім. М. І. Пирогова. Протягом досліду тварини знаходились на традиційному раціоні з 12-годинним світлотіньовим ре-

© Колектив авторів, 2014

Таблиця

**ВПЛИВ ПК-66, ПК-199, ДИКЛОФЕНАКУ ТА КЕТОРОЛАКУ
НА СТАН СЛИЗОВОЇ ОБОЛОНКИ ШЛУНКА ЩУРІВ, (M ± m, n = 7)**

| Досліджувані речовини | Летальність у групі (%) | Тварини з гіперемією у групі (%) | Тварини зі зглаженістю у групі (%) | Тварини з виразками у групі (%) | Середня площа виразок (S _p), бали | Виразковий індекс (ВІ, у.о) | Приріст маси тіла відносно початкового показника (%) |
|--------------------------|-------------------------|----------------------------------|------------------------------------|---------------------------------|---|-----------------------------|--|
| 0,9 % р-н натрію хлориду | 0 | - | - | - | - | - | +13,5 ± 0,91 |
| Диклофенак натрію | 0 | 71,4 | 85,7 | 71,4 | 5,57 ± 1,6 | 3,98 | + 10,6 ± 1,21 |
| Кеторолак | 0 | 57,1 | 57,1 | 71,4 | 4,0 ± 0,6 | 2,86 | + 11,9 ± 1,36** |
| ПК-66 | 0 | 42,9 | 28,6 | 42,8 | 0,86 ± 0,3*# | 0,37 | + 12,4 ± 1,82** |
| ПК-199 | 0 | 57,1 | 71,4 | 85,7 | 1,57 ± 0,6*# | 1,03 | + 10,01 ± 1,36** |

Примітка: * – p ≤ 0,05 відносно диклофенаку натрію; # – p ≤ 0,05 відносно кеторолаку; ** – p ≤ 0,05 відносно початкового показника.

жимом та вільним доступом до води та їжі. Досліджувані сполуки ПК-66 та ПК-199 і препарати порівняння диклофенак натрію та кеторолак вводили щурам протягом 30 днів внутрішньоочеревинно (в/о) щоденно у дозах, які дорівнювали половинній кількості їх ЕД₅₀ аналгетичної активності. Контрольна група тварин отримувала аналогічно еквівалентну кількість 0,9 % розчину натрію хлориду. На 31 добу експерименту після визначення маси тіла тварин виводили з досліду під ефірним наркозом, виймали шлунок промивали його фізіологічним розчином та макроскопічно оцінювали стан СОШ за такими показниками: відсоток щурів у групі з гіперемією та окремо зі зглаженістю СОШ, відсоток тварин з деструкціями СОШ (ерозіями та виразками), середня площа виразок у балах. Площу виразок оцінювали за такою шкалою:

- 0 – відсутність видимих ушкоджень;
- 1 – наявність набряку чи крововиливів;
- 1-3 – невеликі виразки;
- 2 – декілька (більше 3) невеликих виразок або 1 виразка значних розмірів;
- 3 – виразка значних розмірів (діаметр до 4 мм);
- 4 – декілька великих виразок;
- 5 – проривна виразка.

Інтегральний показник стану СОШ виразковий індекс (ВІ) розраховували за формулою [12]:

$$ВІ = (\text{Середній ступінь виразок (у балах)} \times \% \text{ тварин з виразками}) / 100.$$

В дослідженнях використовували похідні 4-оксо (аміно-)хіназоліну (сполуки ПК-66 та ПК 199), синтезовані на кафедрі фармацевтичної хімії Запорізького державного медичного університету під керівництвом проф. С. І. Коваленко, ампульний розчин 2,5 % диклофенаку натрію («Nemofarm» AD, Сербія) та 0,3 % ампульний розчин кеторолаку під торговою назвою «Кетанов» («Ranbaxy Laboratories Limited», Індія). Цифрові дані обробляли методом варіаційної статистики з визначенням t-критерію Стьюдента [6]. Вірогід-

ними вважали зміни при p ≤ 0,05. Отримані дані наведені в таблиці.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Із даних, наведених у таблиці, видно, що тридцятиденне в/о введення похідних 4-оксо(аміно-)хіназоліну ПК-66 та ПК-199 здоровим щурам, як і диклофенаку натрію та кеторолаку, в дозах, що становлять половину кількості їх ЕД₅₀ за аналгетичною активністю, не викликає летальності тварин, однак призводить до розвитку пошкоджень СОШ різного ступеня. За показником відсотка тварин із гіперемією СОШ у дослідних тварин досліджувані сполуки розташувались у такій послідовності: диклофенак натрію > кеторолак = ПК-199 > ПК-66. А за величиною показника відсотка тварин із зглаженістю СОШ – у такій послідовності: диклофенак натрію > ПК-199 > кеторолак > ПК-66.

Разом з цим за частотою виразкоутворення перше місце посідала сполука ПК-199: виразки спостерігалися у 85,7 % дослідних тварин. Далі йдуть диклофенак та кеторолак: під їх дією відсоток тварин з виразками у групі становив 71,4 %. Найбільш безпечним у цьому плані виявилась сполука ПК-66, на тлі дії якої відсоток тварин з виразками становив 42,8. Водночас слід зазначити, що у щурів, які тривало отримували диклофенак натрію та кеторолак, середня площа виразок була найбільша серед досліджуваних речовин (відповідно 5,57 ± 1,6 та 4,0 ± 0,6 бали). Найменша величина цього показника була зареєстрована на тлі ПК-66 (0,86 ± 0,3 бали). За величиною виразкового індексу досліджувані сполуки розташувались у такій послідовності: диклофенак натрію > кеторолак > ПК-199 > ПК-66.

Що стосується впливу досліджуваних речовин на приріст маси тіла в даному експерименті, то можна зазначити, що сполука ПК-66 та кеторолак практично не впливали на величину цього показника, в той час як диклофенак натрію та ПК-199 вірогідно гальмували його зростання (p ≤ 0,05).

Таким чином, оцінюючи результати проведеного дослідження, можна зазначити, що серед досліджуваних похідних 4-оксо(аміно-)хіназоліну найменшу гастротоксичність має сполука ПК-66, яка є більш безпечною, ніж сполука ПК-199. При цьому ПК-66 за ступенем безпечності відносно СОШ значно переважає диклофенак натрію та кеторолак. У зв'язку з цим вказану сполуку можна вважати перспективною речовиною для подальшого поглибленого вивчення її фармакологічних властивостей як потенційного анальгетика та НПЗЗ, конкурентоспроможного з диклофенаком натрію та кеторолаком.

Оскільки за даними літератури [3] гастротоксичність НПЗЗ та ненаркотичних анальгетиків в більшій мірі проявляється при наявності в організмі запальних процесів у суглобах та інших місцях, на нашу думку, доцільно в подальшому дослідити гастротоксичність ПК-66 на моделі ад'ювантного артриту у щурів.

ВИСНОВКИ

1. Курсове (30 діб) в/о введення похідних 4-оксо(аміно-)хіназоліну ПК-66 та ПК-199, як і диклофенаку натрію та кеторолаку, в дозах, що становлять половину кількості їх ЕД50 за анальгетичною активністю, не викликає летальності тварин, однак призводить до розвитку пошкоджень СОШ різного ступеня.
2. В найменшій мірі ознаки гастротоксичності при таманні сполуці ПК-66, яка за ступенем безпечності відносно СОШ переважала ПК-199, диклофенак натрію та кеторолак в аналогічних умовах експерименту. Дану сполуку можна вважати перспективною для подальшого дослідження в якості протизапального та знеболювального засобу.

ПЕРЕЛІК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ ІНФОРМАЦІЇ

1. Верткин А. Л. Острые поражения слизистой оболочки верхних отделов желудочно-кишечного тракта в общемедицинской практике / [А. Л. Верткин, Е. И. Горулева, В. С. Иванов и др.] // РМЖ. – 2009. – № 1. – С. 6-11.
2. Зозуля І. С. Біль та знеболення / І. С. Зозуля, А. І. Зозуля // Матер. наук. симпозіуму [«Сучасні проблеми медицини невідкладних станів»]. – К., 2009. – С. 73-75.
3. Зупанець І. А., Андреева Е. А. До характеристики гастротоксичної дії нестероїдних протизапа-

льних засобів – неселективних, селективних і специфічних інгібіторів ЦОГ-2 / І. А. Зупанець, Е. А. Андреева // Ліки України. – 2005. – № 4. – С. 113-114.

4. Зупанець І. А. К характеристике гастротоксического действия нестероидных противовоспалительных средств – неселективных, селективных и специфических ингибиторов ЦОГ (экспериментальные исследования) / И. А. Зупанець, Е. А. Андреева // Сучасна геронтол. – 2005. – № 2 (22). – С. 39-42.
5. Коваленко В. Н. Лечение и профилактика НПВП гастропатий // Сучасна гастроентерол. – 2001. – № 2. – С. 14-17.
6. Лапач С. Н. Статистика в науке и бизнесе: [практическое руководство] / С. Н. Лапач, А. В. Чубенко, П. Н. Бабич. – К.: Морион, 2002. – 640 с.
7. Мамчур В. И. Современные представления о механизмах терапевтического и побочного действия НПВС / [В. И. Мамчур, А. Е. Подплетняя, О. В. Макаренко и др.] // Вісник фармакол. та фармацевції. – 2005. – № 4. – С. 3-17.
8. Павлов С. В. Церебропротективна активність похідних (4-оксо-4-Н-хіназолін-3-іл)-алкіл (арил) карбонових кислот в умовах іммобілізаційного стресу: автореф. дис. ... канд. мед. наук : спец. 14.03.05 Фармакологія / С. В. Павлов. – К., 2007. – 17 с.
9. Степанюк Г. І. Скринінг актопротекторної активності серед похідних 4-оксо(аміно)хіназоліну / [Г. І. Степанюк, О. І. Альчук, О. К. Шевчук та ін.] // Здобутки клінічної і експеримент. медицини. – 2009. – № 1. – С. 85-88.
10. Ходаківський О. А. Нейропротекторна дія похідних 4-оксо(аміно-) хіназоліну при експериментальній ішемії головного мозку: [автореф. дис. ... канд. мед. наук: спец. 14.03.05 Фармакологія] / О. А. Ходаківський. – Одес. держ. мед. ун-т. – Одеса, 2009. – 21 с.
11. Юрченко А. І. Скринінг анальгетичної дії похідних 4-оксо(аміно-) хіназоліну / А. І. Юрченко // Фармакол. та лікарська токсикол. – 2013. – № 2 (33). – С. 89-91.
12. Яковлева Л. В., Оболенцева Г. В., Брюзгілова Л. П. Експериментальне вивчення нових противиразкових препаратів // В кн.: Доклінічні дослідження лікарських засобів: [метод. рекомендації] / За ред. чл.-кор. О. В. Стефанова. – К.: Авіценна, 2001. – С. 321-333.

УДК 615.015.35:615.276:547.728.2**А. И. Юрченко, Г. И. Степанюк, А. И. Альчук, С. И. Коваленко, К. П. Шабельник****СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА ГАСТРОТОКСИЧНОСТИ ПРОИЗВОДНЫХ 4-ОКСО (АМИНО-) ХИНАЗОЛИНА (СОЕДИНЕНИЙ ПК-66 И ПК-199), ДИКЛОФЕНАКА И КЕТОРОЛАКА ПРИ ИХ ДЛИТЕЛЬНОМ ВВЕДЕНИИ В ОРГАНИЗМ**

Курсовое (30 дней) внутривентральное введение крысам производных 4-оксо (амино-) хинаязолина (соединений ПК-66, ПК-199) в дозах, которые составляли половинное количество их ЭД₅₀ по анальгетической активности, как и диклофенака натрия и кеторолака, приводит к развитию повреждений слизистой оболочки желудка разной степени. Установлено, что соединение ПК-66 по показателям гастротоксичности более безопасное, чем ПК-199. При этом значительно превосходит диклофенак натрия и кеторолак. Это указывает на перспективность дальнейшего углубленного изучения фармакологических свойств соединения ПК-66.

Ключевые слова: гастротоксичность; производные 4-оксо (амино-) хинаязолина; диклофенак натрия; кеторолак

UDC 615.015.35:615.276:547.728.2**A. I. Yurchenko, G. I. Stepanyuk, A. I. Alchuk, S. I. Kovalenko, K. P. Shabelnyk****THE COMPARATIVE EVALUATION OF GASTROTOXICITY OF THE DERIVATIVES 4-OXO (AMINO) QUINAZOLINE (COMPOUNDS PC-66 AND PC-199), DICLOFENAC AND KETOROLAC DURING THEIR LONG INTRODUCTION INTO THE ORGANISM**

The course (30 days) intraperitoneal introduction into rats the derivatives 4-oxo (amino) quinazoline (compounds PC-66, PC-199) at doses equal to half the number of their ED₅₀ for analgesic activity as diclofenac sodium and ketorolac leads to the development of a gastric mucosal damage of varying degrees. It has been found that the compound PC-66 according to the gastro toxicity indexes is more secure than the PC-199. Thus the better ones are diclofenac sodium and ketorolac. This indicates the promise of the further in-depth study of the pharmacological properties of the compound PC-66.

Key words: gastrotoxicity; derivatives 4-oxo (amino) quinazoline; diclofenac sodium; ketorolac

Адреса для листування:

21018, м. Вінниця, вул. Пирогова, 56.

Тел. (063) 1408103.

Вінницький національний медичний університет
ім. М. І. Пирогова

Надійшла до редакції

29.09.2014 р.