

А. І. Юрченко¹, Г. І. Степанюк¹, С. І. Коваленко²,
К. П. Шабельник², О. І. Альчук¹

Порівняльна оцінка впливу 4-[4-оксо-(4Н)-хіназолін-3-іл] бензойної кислоти (сполуки ПК-66) та диклофенаку натрію на перебіг ад'ювантного артриту в щурів

¹Вінницький національний медичний університет імені М. І. Пирогова

²Запорізький державний медичний університет

Ключові слова: ревматоїдний артрит, похідні 4-оксо(аміно-) хіназоліну, диклофенак натрію

Відомо, що поширеність ревматологічних хвороб нині є дуже великою. За даними ВООЗ, такі хвороби, як ревматоїдний артрит (РА) та остеоартроз (ОА) посідають друге місце після серцево-судинної патології, що призводить до зниження рівня життя та працездатності населення [1]. Сучасна фармакотерапія вказаних захворювань спрямована на пригнічення запальної реакції, послаблення болю, покращання рухової активності суглобів та попередження інвалідизації хворих [2, 3]. Препаратами «першої лінії», що відносяться до переліку симптоматичних засобів при захворюваннях опорно-рухового апарату є ненаркотичні анальгетики або нестероїдні протизапальні засоби (НПЗЗ) [4–6]. Проте, не дивлячись на їхню беззаперечну ефективність, на тлі тривалого застосування можуть виникати побічні реакції – гастро-, гепато- та нефротоксичність, алергічні прояви, порушення з боку серцево-судинної системи, крові та ін. При цьому, за даними літератури, гастротоксичність НПЗЗ та ненаркотичних анальгетиків більшою мірою проявляється за наявності ревматологічних хвороб [6–8]. Тому сьогодні ведеться інтенсивний пошук речовин зі знеболюючою та протизапальною дією серед різних класів природних та хімічних сполук, придатних для створення на їхній основі більш активного та безпечного ненаркотичного анальгетика та НПЗЗ. У

цьому плані привернули увагу нові похідні 4-оксо(аміно-) хіназоліну, яким, за даними літератури [9–11], притаманна низька токсичність та політропні фармакологічні властивості, зокрема, виражена кардіо-, церебро- та стреспротекторна дії.

У попередніх скринінгових дослідженнях серед сполук вказаного хімічного класу речовин було встановлено, що найбільша анальгетична та протизапальна активність на різних моделях болю та запалення притаманна 4-[4-оксо-(4Н)-хіназолін-3-іл] бензойній кислоті (сполуці ПК-66) [12]. У зв'язку з цим постало питання щодо ефективності ПК-66 на експериментальній моделі ад'ювантного артриту (АА), яка є найнаближенішою до РА людини. Для порівняння взято диклофенак натрію, який розглядається сьогодні як золотий стандарт НПЗЗ [13].

Мета дослідження – порівняти вплив сполуки ПК-66 та диклофенаку натрію на ступінь протизапального, знеболюючого ефектів та безпечності в щурів з ад'ювантним артритом.

Матеріали та методи. Досліди проведено на 28 нелінійних щурах обох статей з початковою масою ($165,0 \pm 5,5$) г, з дотриманням правил біоетики – гуманного поводження з тваринами відповідно до положення Європейської конвенції з захисту лабораторних тварин (Страсбург, 1986 р.). Тварин було розподілено на 4 групи (по 7 тварин у кожній), перша група – інтактні щури, друга група – тварини з АА без лікування (контроль). До третьої та четвертої груп входили тварини, яким на тлі розвитку АА в ну-

трішньоочеревино (в/о) вводили окремо ПК-66 або диклофенак у дозах, які дорівнювали їх ED_{50} за анальгетичною активністю, 1 мг/кг та 4 мг/кг відповідно [13]. Лікування проводили з 14 по 28 день захворювання. Тварин контрольної групи отримували еквівалентну кількість 0,9 % розчину натрію хлориду.

АА моделювали введенням під плантарний апоневроз правої кінцівки щура 0,1 мл повного ад'юванта Фрейнда (Thermo Fisher scientific) [16]. Дослідження проводили на 14 та 28 добу після інокуляції ад'юванта. Ефективність терапії оцінювали за динамікою набряку ушкодженої кінцівки та величиною порога больової чутливості (ПБЧ) порівняно з показником до лікування, безпечність – за показником летальності щурів та станом слизової оболонки шлунка (СОШ). Товщину ушкодженої кінцівки вимірювали за допомогою механічного приладу. ПБЧ визначали за величиною електричного струму (у вольтах) від приладу ЕСЛ-1, яка викликала попискування тварин. Подразнення (5 імпульс/с, тривалість імпульсу – 5 мс) здійснювали електродом на слизову оболонку прямої кишки, другим електродом була металева підлога клітки, у яку поміщали тварину перед дослідженням [14]. Після закінчення експерименту тварин виводили з досліду під ефірним наркозом, вилучали шлунок, промивали його фізіологіч-

ним розчином та макроскопічно оцінювали стан СОШ [13].

Статистичну обробку цифрових даних проводили з використанням *t*-критерію Стьюдента. Різницю між показниками вважали статистично вірогідною за значення $P \leq 0,05$ [18].

Результати та їх обговорення. На 14 день експерименту, який визначається піком запальної реакції при АА [15], у всіх групах щурів з артритом спостерігали збільшення товщини кінцівки на 63,3–70,0 % та зниження величини показника ПБЧ на 15,7–23,1 % відносно вихідного показника (табл. 1, 2).

На 28 добу досліду в нелікованих тварин з АА спостерігали слабе послаблення запальної реакції, на що вказувало зменшення величини набряку ушкодженої кінцівки лише на 1,2 %. У цей самий термін зменшувалася величина ПБЧ відносно попереднього терміну дослідження ($P > 0,05$), що узгоджується з даними літератури [16, 17].

Курсове лікування щурів з АА сполукою ПК-66 так само, як і диклофенаком натрію, супроводжувалося помітним ослабленням на 28 добу експерименту величини запальної реакції ушкодженої кінцівки, на що вказувало вірогідне зменшення її товщини на 15,0 та 22,4 % відповідно відносно попереднього терміну дослідження.

При цьому викликане досліджуваними речовинами зменшення запальної реакції в ушкодженому суглобі коре-

Таблиця 1

Динаміка запального процесу в ушкодженій кінцівці щурів під впливом диклофенаку натрію та ПК-66 на 14 та 28 добу експерименту, $M \pm m$ ($n = 7$)

Умова досліджу	Товщина кінцівки, мм		
	вихідні показники	14 день	28 день
Інтактні щури	4,60 ± 0,15	4,70 ± 0,70	4,70 ± 0,16
Ад'ювантний артрит (контроль)	5,00 ± 0,18	8,50 ± 0,15* (+ 70,0 %)	8,40 ± 0,11* (- 1,2 %)
Ад'ювантний артрит + диклофенак натрію	5,20 ± 0,09	8,50 ± 0,15* (+ 63,5 %)	6,60 ± 0,16**° (- 22,4 %)
Ад'ювантний артрит + ПК-66	4,90 ± 0,09	8,00 ± 0,29* (+ 63,3 %)	6,80 ± 0,28**° (- 15,0 %)

Примітка. Тут і в табл. 2: * $p \leq 0,05$ відносно вихідного показника; ** $p \leq 0,05$ відносно контролю; ° $p \leq 0,05$ відносно попереднього значення. У дужках позначені зміни показників відносно попереднього терміну дослідження, %.

Поріг больової чутливості в щурів з ад'ювантним артритом на тлі лікування диклофенаком натрію та ПК-66, $M \pm m$ ($n = 7$)

Умова досліджу	Величина ПБЧ, В		
	вихідні показники	14 день	28 день
Інтактні щури	4,40 ± 0,30	4,50 ± 0,30	4,50 ± 0,17
Ад'ювантний артрит (контроль)	5,20 ± 0,30	4,00 ± 0,22 (-23,1 %)	3,90 ± 0,30* (- 2,6 %)
Ад'ювантний артрит + диклофенак натрію	5,10 ± 0,30	4,30 ± 0,22 (-15,7 %)	6,30 ± 0,20*# (+46,5%)
Ад'ювантний артрит + ПК-66	5,20 ± 0,07	4,20 ± 0,07* (-19,2 %)	7,30 ± 0,30*# (+73,8 %)

Таблиця 3

Стан слизової оболонки шлунка щурів за ад'ювантного артрити та впливу ПК-66 та диклофенаку натрію, $M \pm m$ ($n = 7$)

Умова досліджу	Кількість тварин з гіперемією в групі, %	Кількість тварин з виразками в групі, %	Середня площа виразок (S_v), бал	Виразковий індекс, у. о	Летальність у групі, %
Ад'ювантний артрит (контроль)	-	-	-	-	0
Ад'ювантний артрит + диклофенак натрію	42,86	51,1	2,60 ± 0,30	1,32	0
Ад'ювантний артрит + ПК-66	14,3	28,6	1,00 ± 0,15*	0,29	0

Примітка. * $p \leq 0,05$ порівняно з групою Ад'ювантний артрит + диклофенак натрію.

лювало зі зменшенням больового відчуття, на що вказувало вірогідне зростання наприкінці курсу терапії показника ПБЧ на 68,3 та 57,5 % відповідно відносно піка захворювання (14 доба) (табл. 1, 2).

Оцінюючи результати проведеного дослідження, можна зазначити, що 4-[4-оксо-(4H)-хіназолін-3-іл] бензойної кислоти (сполуці ПК-66) притаманні достатньо виразні протизапальний та знеболюючий ефекти. При цьому за величиною протинаяркованої дії на моделі АА вона поступається диклофенаку натрію, вірогідно переважаючи останній у 1,6 разу за ступенем аналгетичного ефекту.

Разом з цим сполука ПК-66 виявилася більш безпечною речовиною, ніж диклофенак натрію. Так, у групі щурів з АА, лікованих ПК-66, кількість тварин (%) з гіперемією СОШ та виразка-

ми шлунка, а також середня площа виразок були вірогідно в 3,0, 1,8 та 2,6 разу меншими, ніж на тлі дії диклофенаку натрію. При цьому за величиною виразкового індексу сполука ПК-66 у 4,5 разу переважала еталонний НПЗЗ (табл. 3).

Таким чином, результати проведеного дослідження вказують на перспективу подальшого вивчення фармакологічних властивостей сполуки ПК-66 на предмет придатності створення на її основі нового достатньо ефективного та більш безпечного, ніж диклофенак натрію, ненаркотичного аналгетика та нестероїдного антифлогістика. Отримані дані цілком узгоджуються з точкою зору провідних фахівців про те, що нині створення нових НПЗЗ має бути орієнтовано не стільки на підвищення ефективності, скільки на більшу безпечність [19].

Висновки

1. Лікування щурів з АА за допомогою 4-[4-оксо-(4Н)-хіназолін-3-іл] бензойної кислоти (сполуки ПК-66), як і диклофенаком натрію, супроводжується достатньо виразними протинабряковими та знеболюючими ефектами. При цьому за ступенем протизапальної дії ПК-66 дещо поступа-

ється диклофенаку натрію, переважаючи його в 1,6 разу за показником анальгетичного ефекту.

2. ПК-66 є більш безпечною ніж диклофенак натрію речовиною щодо впливу на СОШ.

3. У подальшому доцільно дослідити механізми протизапальних та знеболюючих ефектів сполуки ПК-66.

1. Rheumatoid arthritis classification criteria. An American College of Rheumatology. European League against Rheumatism collaborative initiative / Aletaha D., Neogi T., Silman A. J. [et al.] // *Arthr. Rheum.* – 2010. – V. 62, № 9. – P. 2569–2581.
2. Амирджанова В. Н. Качество жизни больных ревматоидным артритом, получающих цертулизумаба пэгол // В. Н. Амирджанова, Е. Ю. Погожева // *Науч.-практ. ревматол.* – 2012. – № 54 (5). – С. 80–84.
3. Simon Tarp, Else M. Bartels, Henning Bliddal [et al.] // *Arthritis & Rheumatism.* – 2012. – V. 64, № 11. – P. 3511–3521.
4. Коваленко В. Н. Индивидуализация лечения ревматоидного артрита: курс на достижение оптимальных результатов. / В. Н. Коваленко, И. Ю. Головач, О. П. Борткевич // *Укр. ревматол. журн.* – 2011. – № 3 (45). – С. 5–15.
5. Treating rheumatoid arthritis to target: recommendations of an international task force. / Smolen J. S., Aletaha D., Bijlma J. W. J. [et al.] // *Ann. Rheum. Dis.* – 2011. – № 69 – P. 631–637.
6. Зупанець І. А. До характеристики гастроотоксичної дії нестероїдних протизапальних засобів – неселективних, селективних і специфічних інгібіторів ЦОГ-2 / І. А. Зупанець, Е. А. Андреева // *Ліки України.* – 2005. – № 4. – С. 113–114.
7. 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.
8. John J. Cush, Kathryn H. Dao // *Drug Safety Quarterly.* – 2012. – V. 4 (3). – P. 1–2.
9. Ходаківський О. А. Нейропротекторна дія похідних 4-оксо(аміно-) хіназоліну при експериментальній ішемії головного мозку : автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. мед. наук; спец. 14.03.05 / О. А. Ходаківський; Одес. держ. мед. ун-т. – Одеса, 2009. – 21 с.
10. Скринінг актопротекторної активності серед похідних 4оксо(аміно)хіназоліну / Г. І. Степанюк, О. І. Альчук, О. К. Шевчук [та ін.] // *Здобутки клінічної і експериментальної медицини.* – 2009. – № 1. – С. 85–88.
11. Павлов С. В. Церебропротективна активність похідних (4-оксо-4-Н-хіназолін-3-іл)-алкіл (арил) карбонових кислот в умовах імобілізаційного стресу : автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. мед. наук : спец. 14.03.05. «Фармакологія» / С. В. Павлов. – Київ, 2007. – 17 с.
12. Юрченко А. І. Скринінг анальгетичної дії похідних 4-оксо(аміно-) хіназоліну / А. І. Юрченко // *Фармакол. та лікарська токсикологія.* – 2013. – № 2 (33). – С. 89–91.
13. Доклінічні дослідження лікарських засобів: Метод. рекомендації / За ред. чл.-кор. АМН України О. В. Стефанова. – Київ : ВД «Авіцена», 2001. – 527 с.
14. Стефанов А. В. Биоскрининг. Лекарственные средства / Стефанов А. В. – Киев : Авицена, 1998. – С. 56–58.
15. Саратиков А. С. Адьювантная болезнь (морфология, патогенез, экспериментальная терапия) / Саратиков А. С., Венгерский А. И., Прищеп Т. П. – Томск, 1983. – 104 с.
16. Вплив «Вінборону» на величину протизапальної та знеболюючої дії диклофенаку при ад'ювантному артриті / Черноіван Н. Г., Волощук Н. І., Бухтіарова Т. А. [та ін.] // *Фармакологія та лікарська токсикологія.* – 2008. – № 1–3. – С. 57–59.
17. Изменение болевой чувствительности у крыс при моделировании заболеваний костно-суставной системы на фоне применения Индометрина / Подплетняя Е. А., Мазур И. А., Мамчур В. И. [и др.] // *Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики.* – 2011. – Вип. XXIV, № 2. – С. 4–8.
18. Лалач С. Н. Статистика в науке и бизнесе: Практическое руководство / С. Н. Лалач, А. В. Чубенко, П. Н. Бабич. – Киев : Морион, 2002. – 640 с.
19. Свинцицкий А. С. НПВС-гастропатия: состояние проблемы / А. С. Свинцицкий, О. Г. Пузанова // *Здоров'я України.* – 2004. – № 3 (88). – С. 26–27.

А. І. Юрченко, Г. І. Степанюк, С. І. Коваленко, К. П. Шабельник, О. І. Альчук **Порівняльна оцінка впливу 4-[4-оксо-(4Н)-хіназолін-3-іл] бензойної кислоти** **(сполуки ПК-66) та диклофенаку натрію на перебіг ад'ювантного артриту в щурів**

У попередніх скринінгових дослідженнях нових похідних 4-оксо(аміно-) хіназоліну було встановлено, що найбільша анальгетична та протизапальна активність на різних моделях болю та запалення притаманна 4-[4-оксо-(4Н)-хіназолін-3-іл] бензойній кислоті (сполуці ПК-66). Постало питання

дослідити ефективність сполуки лідера (ПК-66) на експериментальній моделі ад'ювантного артриту (АА), яка є найнаближенішою до ревматоїдного артриту (РА) людини.

Мета дослідження – порівняти вплив сполуки ПК-66 та диклофенаку натрію на ступінь протизапального, знеболюючого ефектів та безпечності в щурів з ад'ювантним артритом.

Лікування щурів з АА сполукою ПК-66, як і диклофенаком натрію, супроводжується достатньо виразними протинабряковим та знеболюючим ефектами. При цьому за ступенем протизапальної дії ПК-66 дещо поступається диклофенаку, переважаючи його в 1,6 рази за показником анальгетичного ефекту. Разом з тим, сполука ПК-66 виявилася більш безпечною речовиною, ніж диклофенак натрію щодо впливу на СОШ.

Отримані дані цілком узгоджуються з точкою зору провідних фахівців про те, що нині створення нових нестероїдних протизапальних засобів має бути орієнтовано не стільки на підвищення ефективності, скільки на їхню більшу безпечність.

Ключові слова: ревматоїдний артрит, похідні 4-оксо(аміно-) хіназоліну, диклофенак натрію

А. И. Юрченко, Г. И. Степанюк, С. И. Коваленко, К. П. Шабельник, А. И. Альчук Сравнительная оценка влияния 4- [4-оксо- (4Н) -хиназолин-3-ил] бензойной кислоты (соединения ПК-66) и диклофенака натрия на течение адьювантного артрита у крыс

В предыдущих скрининговых исследованиях среди новых производных 4-оксо (аминокислот) хиназолина было установлено, что наибольшая анальгетическая и противовоспалительная активность на различных моделях боли и воспаления характерна для 4-[4-оксо- (4Н) -хиназолин-3-ил] бензойной кислоты (соединения ПК-66). Возник вопрос исследовать эффективность соединения лидера (ПК-66) на экспериментальной модели адьювантного артрита (АА), которая является наиболее приближенной к ревматоидному артриту (РА) человека.

Цель исследования – сравнить влияние соединения ПК-66 и диклофенака натрия на степень противовоспалительного, обезболивающего эффектов и безопасности у крыс с адьювантным артритом.

Лечение крыс с АА с помощью соединения ПК-66 как и диклофенаком натрия сопровождается достаточно выразительным противоотечным и обезболивающим эффектами. При этом по степени противовоспалительного действия ПК-66 несколько уступает диклофенаку натрия, превосходящего в 1,6 раза за показателем анальгетического эффекта. Вместе с этим соединение ПК-66 оказалось более безопасным, чем диклофенак натрия, веществом по воздействию на СОЖ.

Полученные данные вполне согласуются с точкой зрения ведущих специалистов о том, что в настоящее время создание новых нестероидных противовоспалительных средств должно быть ориентировано не только на повышение эффективности, но и на большую безопасность.

Ключевые слова: ревматоидный артрит, производные 4-оксо (амино-) хиназолина, диклофенак натрия

А. I. Yurchenko, G. I. Stepaniuk, S. I. Kovalenko, K. P. Shabelnik, O. I. Alchuk Comparative evaluation of the impact of 4- [4-oxo (4H)-quinazolin-3-yl] benzoic acid (substance PC-66) and diclofenac sodium in the course of adjuvant arthritis in rats

In previous screening studies of new derivatives of 4-oxo (amino) quinazoline it was shown that 4- [4-oxo (4H) - ginazolin-3-yl] benzoic acid (substance PC-66) had the greatest analgesic and anti-inflammatory effects in various models of pain and inflammation.

The question arose to investigate the effectiveness of compounds leader (PC-66) on an experimental model of adjuvant arthritis (AA), which is the closest to human rheumatoid arthritis.

Objective: to conduct a comparative assessment of the effects of the substance PC-66 and diclofenac sodium on the degree of anti-inflammatory, analgesic effects and safety in rats with adjuvant arthritis.

Treatment of rats with AA using PC-66 compound as diclofenac accompanied by pronounced anti-edematous and analgesic effects.

The degree of anti-inflammatory action of PC-66 is somewhat inferior to diclofenac sodium, surpassing its 1.6-fold in terms of analgesic effect.

Substance PC-66 was safer than diclofenac sodium for gastric mucosa.

The data is quite consistent with the views of leading experts that creating of new nonsteroidal anti-inflammatory drugs now should be focused not so much on efficiency as their greater safety.

Key words: rheumatoid arthritis, 4-oxo (amino) quinazoline derivatives, diclofenac sodium

Надійшла: 06.05.2015 р.

Контактна особа: Степанюк Георгій Іванович, професор, кафедра фармакології, Вінницький національний медичний університет імені М. І. Пирогова, буд. 56, вул. Пирогова, м. Вінниця, 21018. Тел. + 38 0 432 57 03 60.