

В. В. Гриб¹, О. М. Дорошенко², Н. В. Заїчко¹, Н. Г. Степанюк¹

Порівняльна характеристика впливу натрієвої солі 4-(3-метил-2-оксо-2H-[1,2,4]тріазино[2,3-с]хіназолін-6-іл) бутанової кислоти та диклофенаку на динаміку гематологічних показників і безпечність у щурів з ад'ювантним артритом

¹Вінницький національний медичний університет імені М. І. Пирогова

²Київська національна медична академія післядипломної освіти імені П. Л. Шупика

Ключові слова: натрієва сіль 4-(3-метил-2-оксо-2H-[1,2,4]тріазино[2,3-с]хіназолін-6-іл) бутанової кислоти, диклофенак, ад'ювантний артрит, гематологічні показники

Наявність у нестероїдних протизапальних засобів (НПЗЗ) низки побічних ефектів (гастро-, нефро- та гепатотоксичності) значно обмежує їхнє широке застосування в клініці [1, 2]. Тому сьогодні ведеться інтенсивний пошук нових молекул з протизапальною та анальгетичною дією, придатних для створення на їхній основі більш безпечних НПЗЗ [3, 4].

У зв'язку з цим привернули увагу похідні (3-R-2-оксо-2H-[1,2,4]тріазино[2,3-с]хіназолін-6-іл) карбонових кислот (синтезовані у Запорізькому державному медичному університеті під керівництвом професора С. І. Коваленка), серед яких виявлено сполуки зі знеболюючим, антиоксидантним, протигіпоксичним та протиішемічним ефектами. У найбільшій мірі ці властивості притаманні натрієвій солі 4-(3-метил-2-оксо-2H-[1,2,4]тріазино[2,3-с]хіназолін-6-іл) бутанової кислоти (сполука DSK-38) [5, 6].

Комплекс фармакологічних ефектів, притаманних цій речовині, дає підставу передбачати наявність у неї лікувальної дії при ад'ювантному артриті (АА), що й стало підставою для проведення даного дослідження.

Мета дослідження – охарактеризувати вплив сполуки DSK-38 на перебіг ад'ювантного артриту в щурів за динамікою гематологічних показників та її безпечність порівняно з диклофенаком.

Матеріали та методи. Дослідження проведено на 42 нелінійних щурах-самцях масою 140–205 г, розподілених на 6 груп по 7 особин у кожній: 1 – інтактний контроль (14 доба); 2 – інтактний контроль (28 доба); 3 – щури з АА без лікування (контрольна патологія, евтаназія на 14 добу); 4 – щури з АА без лікування (контрольна патологія, евтаназія на 28 добу); 5 – щури з АА, ліковані сполукою DSK-38 (2 мг/кг, внутрішньоочеревинно (в/о)); 6 – щури з АА, ліковані референтним препаратом диклофенаком (4 мг/кг, в/о). Дози обох речовин дорівнювали 1/2 їх ЕД₅₀ за попереднім дослідженням [7]. АА моделювали шляхом одноразового субплантарного введення 0,1 мл повного ад'юванта Фрейнда (Thermoscientific, USA). Лікування проводили з 14 по 28 день експерименту.

Величину лікувальної дії досліджуваних речовин оцінювали за змінами показників ШОЕ, кількості гемоглобіну та формених елементів крові. Гематологічний аналіз крові проводили на автоматичному гемоаналізаторі Erma PCS-210 (Японія). Для гематологічних досліджень брали зразки цільної венозної крові з К₂ЕДТА. Кров зі згустками чи ознаками гемолізу для дослідження не використовували. Про безпечність досліджуваних речовин судили за показниками летальності тварин та виразковим індексом [8].

Цифрові дані обробляли методом варіаційної статистики з визначенням t-критерію Ст'юдента [9]. Вірогідними вважали зміни показників при $p \leq 0,05$.

Результати та їх обговорення. У групах нелікованих щурів з АА виявлено значні порушення показників периферичної крові в обидва терміни експерименту. Особливо це позначилося на величині показника ШОЕ, який збільшився на 14 та 28 добу експерименту більше ніж у 4 рази відносно інтактних тварин (таблиця).

Така динаміка показника ШОЕ, згідно з даними літератури [10], вказує на наявність в організмі нелікованих щурів з АА активного запального процесу. Підтвердженням цього було також вірогідне зростання (приблизно у 3 рази) показника кількості лейкоцитів.

При цьому кількість лімфоцитів на 14 добу спостереження практично не змінилась, а на 28 добу експерименту збільшилася відносно здорових щурів на 10 % ($p < 0,05$). Водночас у нелікованих тварин в обидва терміни дослідження мало місце вірогідне зниження в периферичній крові кількості моноцитів відповідно на 29,0 та 61,3 %. Кількість гранулоцитів, навпаки, дещо зросла на 29,5 % ($p < 0,05$) та 8,6 % ($p > 0,05$) відповідно. Разом з цим у нелікованих щурів з АА на 28 добу експерименту спостерігали ознаки анемії, на що вказувало вірогідне зменшення в периферичній крові кількості еритроцитів (на 12 %) та вмісту гемоглобіну (на 33 %) відносно інтактних тварин.

Зазначена динаміка гематологічних показників – прискорення ШОЕ, лейкоцитоз та анемія, згідно з даними літератури [10, 11], може бути ознакою в нелікованих щурів з АА аутоімунного запального процесу, викликаного ад'ювантом Фрейнда.

Курсове лікування щурів з АА сполукою DSK-38, подібно до диклофенаку, сприяло зменшенню запальної реакції. Свідченням цьому була позитивна динаміка більшості гематологічних показників. Перш за все, наприкінці експерименту на тлі сполуки DSK-38 та диклофенаку мало місце вірогідне зниження (2,8 і 2,0 разу відповідно) показника ШОЕ відносно нелікованих тварин. Однак його величина в обох випадках залишалася вірогідно вищою від показника інтактних щурів. За ефективністю в даному випадку спо-

Таблиця

Динаміка показників периферичної крові щурів з ад'ювантним артритом за впливу сполуки DSK-38 та диклофенаку, $M \pm m$

№ групи	Умова досліджу	ШОЕ, мм/год	Лейкоцити, 10^9 /л	Лімфоцити, %	Моноцити, %	Гранулоцити, %	Еритроцити, 10^{12} /л	Гемоглобін, г/л
1	Інтактні щури, 14 доба (n = 7)	5,57 ± 0,48	6,57 ± 0,51	71,16 ± 2,44	12,26 ± 0,86	16,6 ± 1,64	6,36 ± 0,58	162,0 ± 3,62
2	Інтактні щури, 28 доба	5,83 ± 0,40	6,93 ± 0,75	69,90 ± 1,67	13,90 ± 0,48	16,2 ± 1,24	6,78 ± 0,29	158,0 ± 6,87
3	Ад'ювантний артрит, 14 доба (контроль, n = 7)	25,30 ± 2,04* ¹	22,00 ± 0,70* ¹	69,80 ± 5,78	8,70 ± 2,57* ¹	21,5 ± 3,71	6,47 ± 0,28	131,0 ± 9,15* ¹
4	Ад'ювантний артрит, 28 доба (контроль, n = 7)	26,50 ± 1,36* ²	18,50 ± 1,29* ²	77,10 ± 0,82* ²	5,38 ± 0,44* ²	17,6 ± 1,14	5,97 ± 0,2* ²	106,0 ± 6,53* ²
5	Ад'ювантний артрит + сполука DSK-38 (n = 7)	9,57 ± 0,65* ^{2,4,6}	6,91 ± 0,76* ^{4,6}	71,50 ± 2,77* ⁴	13,50 ± 1,56* ⁴	15,0 ± 2,42	7,10 ± 0,19* ⁴	156,0 ± 2,34* ⁴
6	Ад'ювантний артрит + диклофенак (n = 6)	13,17 ± 0,95* ^{2,4,5}	12,73 ± 0,81* ^{4,5}	68,5 ± 2,96* ⁴	15,2 ± 0,53* ⁴	16,4 ± 2,64	7,2 ± 0,24* ⁴	153,0 ± 3,88* ⁴

Примітка. * $p \leq 0,05$ відносно групи, позначеного цифрою біля зірочки.

лука DSK-38 вірогідно переважала еталонний антифлогістик (таблиця).

На послаблення запального процесу в щурів з АА, лікованих сполукою DSK-38 та диклофенаком, вказувало також зниження лейкоцитозу. При цьому сполука DSK-38 вірогідно переважала еталонний НПЗЗ: концентрація лейкоцитів під їх впливом вірогідно зменшилася наприкінці експерименту на 62,6 та 31,2 % відповідно відносно нелікованих тварин. Слід зазначити, що на тлі похідного хіназоліну, на відміну від диклофенаку, показник кількості лейкоцитів у периферичній крові щурів практично не відрізнявся від показника здорових тварин, у той час, як під дією еталонного антифлогістика він залишався вірогідно більшим на 83,7 % від показника інтактних щурів. На тлі дії сполуки DSK-38, як і диклофенаку, спостерігали нормалізацію в крові вмісту лімфоцитів та моноцитів без суттєвих змін кількості гранулоцитів. Вірогідне зростання на тлі сполуки DSK-38 та диклофенаку показників кількості еритроцитів та гемоглобіну в крові свідчило про усунення ознак анемії (таблиця).

У групі щурів з АА, лікованих сполукою DSK-38, була відсутня летальність, у той час як на тлі диклофенаку одна тварина (14,3 % від загальної кількості щурів у групі) загинула від перфоративної виразки шлунка. Виразковий індекс у групі тварин, лікованих сполукою DSK-38, становив 0,04 проти 0,60 у щурів, які отримували диклофенак, тобто був у 15 разів меншим. Ці дані свідчать про більшу безпечність сполуки DSK-38 порівняно з еталонним НПЗЗ щодо шлунково-кишкового тракту.

Таким чином, на підставі результатів проведеного дослідження можна зазначити, що курсове введення щурам з АА сполуки DSK-38 сприяє нормалізації порушених гематологічних показників подібно до диклофенаку – ШОЕ, кількості лейкоцитів (у тому числі лімфоцитів та моноцитів), еритроцитів та вмісту гемоглобіну в периферичній крові тварин. Це може бути ознакою наявності в сполуки DSK-38, як і в диклофенаку, достатньо виразної протизапальної дії на моделі артриту в щурів. За ступенем терапевтичного

ефекту за АА сполука DSK-38 співставлялася, а часом і переважала еталонний НПЗЗ, зокрема, за нормалізуючим впливом на показники ШОЕ та кількості лейкоцитів у крові.

Недостатня ефективність диклофенаку при АА цілком узгоджується з даними літератури [12, 13] про те, що на тлі класичних НПЗЗ, у тому числі диклофенаку, разом з ослабленням запалення в суглобах, у крові можуть зберігатись, а інколи й погіршуватися гематологічні та біохімічні показники запальної реакції, що, імовірно, є віддзеркаленням спроможності препаратів даної групи викликати дистрофічні та деструктивні зміни у внутрішніх органах, зокрема, у шлунку, нирках та печінці.

Сполуку DSK-38 можна віднести до більш безпечних речовин, ніж диклофенак, відносно ШКТ, що, імовірно, пов'язано з наявністю в сполуки DSK-38, на відміну від еталонного антифлогістика, протишемічного ефекту [5], як одного з захисних факторів від ушкодження ШКТ.

Результати проведеного дослідження вказують на перспективність поглибленого вивчення фармакологічних властивостей та безпечності сполуки DSK-38 як потенційного НПЗЗ, конкурентоспроможного з диклофенаком.

Висновки

1. Курсове введення щурам з експериментальним артритом сполуки DSK-38 (2 мг/кг, в/о) подібно до диклофенаку (4 мг/кг, в/о) викликає ознаки протизапальної дії за динамікою гематологічних показників.
2. Наприкінці курсу лікування на тлі дії сполуки DSK-38 та диклофенаку мало місце вірогідне зниження ШОЕ в 2,8 та 2,0 разу та концентрації лейкоцитів у крові на 62,6 та 31,2 % відповідно відносно нелікованих тварин. Водночас спостерігали нормалізацію в крові концентрації лімфоцитів і моноцитів без суттєвих змін кількості гранулоцитів.
3. Сполука DSK-38 є більш безпечною речовиною, ніж диклофенак, відносно кишково-шлункового тракту: показник летальності тварин у групі становив 0 % та 14,3 %, відповідно, виразковий індекс – 0,04 та 0,60.

1. Каратеев А. Е. Применение НПВП: Схематический подход / А. Е. Каратеев // Острые и неотложные состояния в практике врача. – 2012. – № 2 (3). – С. 14–16.
2. Нестероїдні протизапальні препарати: їх ефективність і доступність, прийнятність для пацієнта. Фармаконадгляд за безпекою застосування (монографія) / І. С. Чекман, О. П. Вікторов, Н. О. Горчакова [та ін.]. – Київ : Поліграф Плюс, 2011. – 118 с.
3. Литвиненко Г. Л. Пошук та експериментальне вивчення потенційних НПЗЗ серед похідних бензофурану, 1,5-дигідропірол-2-онів та [2,3-д]піримідин-6-карбонових кислот: автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. мед. наук ; спец. 14.03.05 «Фармакологія» / Литвиненко Ганна Леонідівна; ОНМУ. – Одеса, 2014. – 20 с.
4. Порівняльна оцінка анальгетичної дії похідних 4-оксо(аміно)хіназоліну, диклофенаку натрію та кеторолаку на моделі оцтовокислих корчів / А. І. Юрченко, Г. І. Степанюк, С. І. Коваленко, К. П. Шабельник // Клінічна фармакологія та фармакотерапія захворювань у світі доказової медицини: Мат. 7-ї Всеукр. наук.-практ. конф. з міжнародною участю з клінічної фармакології. – Вінниця, 2013. – С. 135–136.
5. Оцінка церебропротекторної дії похідних (3-R-2-оксо-2H-[1,2,4]тріазино[2,3-с]хіназолін-6-іл) карбонових кислот на моделі гострого порушення мозкового кровообігу в щурів / Г. І. Степанюк, Н. О. Семененко, С. І. Коваленко [та ін.]. // Фармакологія та лікарська токсикологія. – 2011. – № 6 (25). – С. 22-26.
6. Скринінг анальгетичної активності в ряду похідних (3-R-2-оксо-2H-[1,2,4]тріазино[2,3-с]хіназолін-6-іл) карбонових кислот / Г. І. Степанюк, Н. Г. Черноіван, С. І. Коваленко [та ін.] // Фармакологія та лікарська токсикологія. – 2011. – № 1 (20). – С. 52–55.
7. Порівняльна оцінка анальгетичного ефекту похідного хіназоліну (сполука DSK-38) та диклофенаку на моделі вісцерального болю / Н. Г. Черноіван, В. В. Гриб, О. М. Дорошенко, Г. І. Степанюк // Клінічна фармація: 20 років в Україні: Мат. Національного конгресу. – Харків, 2013. – С. 236–237.
8. Доклинические исследования лекарственных средств: Методические рекомендации; Стефанов А. В. (ред.). – Киев : Авиценна, 2002. – 528 с.
9. Лапач С. Н. Статистика в науке и бизнесе: Практ. руководство / С. Н. Лапач, А. В. Чубенко, П. Н. Бабич. – Киев : Морион, 2002. – 640 с.
10. Камышников В. С. О чем говорят медицинские анализы?: Справочное пособие / В. С. Камышников. – Минск : Белорусская наука, 2001. – 189 с.
11. Мелехов М. Г. Влияние никотина на параметры клеточного иммунитета у крыс с адьювант-индуцированным артритом / М. Г. Мелехов, Т. К. Люкова, Т. И. Арефьева // Рос. физиол. журн. – 2006. – Т. 92, № 7. – С. 799–805.
12. Джузенова Б. С. Сравнительная оценка эффективности преднизолона и современных нестероидных противовоспалительных препаратов (вольтарена и индометацина) в терапии острого ревматизма / Джузенова Б. С. // Тер. архив. – 1981. – Т. 53, № 7. – С. 114–118.
13. Ишанкулова Б. А. Влияние ибупрофена при различных путях его введения на течение адьювантного артрита у белых крыс / Б. А. Ишанкулова, Г. Я. Медник // Вопр. клиники, патогенеза и терапии сердечно-сосудистой системы. – Душанбе, 1981. – С. 37–39.

В. В. Гриб, О. М. Дорошенко, Н. В. Заїчко, Н. Г. Степанюк
Порівняльна характеристика впливу натрієвої солі 4-(3-метил-2-оксо-2H-[1,2,4]тріазино[2,3-с]хіназолін-6-іл) бутанової кислоти та диклофенаку на динаміку гематологічних показників і безпечність у щурів з ад'ювантним артритом

Мета дослідження – охарактеризувати вплив натрієвої солі 4-(3-метил-2-оксо-2H-[1,2,4]тріазино[2,3-с]хіназолін-6-іл) бутанової кислоти (сполуки DSK-38) на перебіг ад'ювантного артриту в щурів за динамікою гематологічних показників та її безпечність порівняно з диклофенаком.

Встановлено, що курсове введення щурам з експериментальним артритом сполуки DSK-38 (2 мг/кг, в/о) подібно до диклофенаку (4 мг/кг, в/о) сприяє зменшенню ознак запальної реакції. На це вказувало вірогідне зниження на тлі обох речовин ШОЕ, нормалізація показників умісту формених елементів крові, усунення ознак анемії. При цьому за ступенем лікувального ефекту при ад'ювантному артриті сполука DSK-38 була співставною, а подекуди й переважала еталонний антифлогістик, зокрема, за спроможністю нормалізувати показники ШОЕ та кількості лейкоцитів. За показниками ульцерогенності сполука DSK-38 виявилася більш безпечною речовиною порівняно з диклофенаком.

Результати проведеного дослідження вказують на перспективність поглибленого вивчення фармакологічних властивостей та безпечності сполуки DSK-38 як потенційного НПЗЗ, конкуренто-спроможного з диклофенаком.

Ключові слова: натрієва сіль 4-(3-метил-2-оксо-2H-[1,2,4]тріазино[2,3-с]хіназолін-6-іл) бутанової кислоти, диклофенак, ад'ювантний артрит, гематологічні показники

В. В. Гриб, Е. Н. Дорошенко, Н. В. Заичко, Н. Г. Степанюк
Сравнительная характеристика влияния натриевой соли 4-(3-метил-2-оксо-2Н-[1,2,4]триазино[2,3-с]хиназолин-6-ил) бутановой кислоты и диклофенака на динамику гематологических показателей и безопасность у крыс с адьювантным артритом

Цель исследования – охарактеризовать влияние натриевой соли 4-(3-метил-2-оксо-2Н-[1,2,4] триазино[2,3-с]хиназолин-6-ил) бутановой кислоты (соединения DSK-38) на течение адьювантно-го артрита у крыс по динамике гематологических показателей и ее безопасность по сравнению с диклофенаком.

Установлено, что курсовое введение крысам с экспериментальным артритом соединения DSK-38 (2 мг/кг, внутривентриально, в/б), также как и диклофенака (4 мг/кг, в/б), способствует ослаблению признаков воспалительной реакции. На это указывали статистически значимое снижение на фоне обоих веществ СОЭ, нормализация показателей содержания форменных элементов в крови, устранение признаков анемии. При этом по степени лечебного эффекта при адьювантном артрите соединение DSK-38 было сопоставимо, а иногда и превышало эталонный антифлогистик, в частности, по способности нормализовать показатели СОЭ и количества лейкоцитов. По показателям ulcerogenicity соединение DSK-38 оказалось более безопасным веществом по сравнению с диклофенаком.

Результаты проведенного исследования указывают на перспективность углубленного изучения фармакологических свойств и безопасности соединения DSK-38 как потенциального НПВС, конкурентоспособного с диклофенаком.

Ключевые слова: натриевая соль 4-(3-метил-2-оксо-2Н-[1,2,4]триазино[2,3-с]хиназолин-6-ил) бутановой кислоты, диклофенак, адьювантный артрит, гематологические показатели

V. V. Grib, E. N. Doroshenko, N. V. Zaichko, N. G. Stepanyuk
Comparative characteristics of the sodium salt of of 4-(3-methyl-2-oxo-2H-[1,2,4] triazino [2,3-c] quinazolin-6-yl) butyric acid (compound DSK-38) and diclofenac effects on hematological parameters and safety in rats with adjuvant arthritis

The aim of study was to characterize the effect of the sodium salt of 4-(3-methyl-2-oxo-2H-[1,2,4] triazino[2,3-c] quinazolin-6-yl) butyric acid (compound 38-DSK) on the course of adjuvant arthritis in rats by the dynamics of hematological parameters and safety compared with diclofenac.

It was founded that the course administration of compound DSK-38 (2 mg/kg i/p) as diclofenac (4 mg/kg i/p) to rats with experimental arthritis promotes to reduce symptoms of the inflammatory response. This is indicated by a statistically significant decrease of erythrocyte sedimentation rate on the background of both substances, normalization of blood cells count, eliminating the symptoms of anemia. By degree of therapeutic effect under adjuvant arthritis the compound DSK-38 was equal or superior the reference antiphlogistics, in particular, by the ability to normalize such parameters as erythrocyte sedimentation rate and white blood cell count.

The results of the study point to the prospect of in-depth study of the pharmacological properties and safety DSK-38 as a potential NSAID, competitive compared to diclofenac.

Key words: sodium salt of of 4-(3-methyl-2-oxo-2H-[1,2,4] triazino [2,3-c] quinazolin -6-yl) butyric acid (compound DSK-38), diclofenac, adjuvant arthritis, hematological parameters

Надійшла: 9 вересня 2015 р.

Контактна особа: Степанюк Наталія Георгіївна, доктор медичних наук, доцент, кафедра фармакології, Вінницький національний медичний університет імені Пирогова, буд. 56, вул. Пирогова, м. Вінниця, 21018. Тел.: + 38 0 67 737 75 84.
Електронна пошта: pharmacology@vnmnu.edu.ua