

М. А. Мохорт, Л. М. Киричок, С. О. Мисливець, О. А. Писарєв

# АЛЬ-ГАСТРИН — ПРОТИВИРАЗКОВИЙ ПРЕПАРАТ АНТАЦИДНОЇ ДІЇ

Інститут фармакології і токсикології АМН України, Київ

Широка розповсюдженість захворювань шлунково-кишкового тракту та невтішні результати консервативного й оперативного лікування ускладнених гострих ерозій і виразок травного каналу потребують подальших пошуків ефективних засобів і створення нових методів профілактики та лікування. З метою профілактики ушкоджень слизових оболонок шлунково-кишкового тракту традиційно застосовують антациди,  $H_2$ -гістаміноблокатори та інгібітори протонної помпи, які мають побічні ефекти, що звужує застосування їх як профілактичних засобів. Найчастіше в якості антацидних засобів застосовують натрію гідрокарбонат, кальцію карбонат осаджений, алюмінію гідроксид і комбіновані препарати на його основі [1–4].

Добре зарекомендував себе і альмагель — комбінований препарат, який проявляє антацидну, адсорбуючу і обволашную дію. Застосовується при виразковій хворобі шлунка і дванадцятипалої кишки, при гіперацидному гастриті [1].

Нещодавно в Україні з'явився препарат аль-гастрин (розробка ВАТ «Фармак»). Дослідження його впливу на розвиток гострих ерозивно-виразкових уражень шлунково-кишкового тракту при дії ульцерогенного фактора стали метою даної роботи. До складу препарату в якості активних інгредієнтів включено гідрооксид алюмінію (0,2 г) і гідрооксид магнію (0,2 г).

## Матеріали та методи дослідження

Моделювання виразок проводили стандартним методом

[5–7] з використанням диклофенаку натрію.

Диклофенак натрію, як і інші нестероїдні протизапальні засоби — інгібітори ЦОГ<sub>1</sub>, ушкоджує слизову оболонку шлунково-кишкового тракту у вигляді гіперемії, окремих крововиливів, виразок і навіть перфорацій. Вказані зміни відбуваються за рахунок порушення обміну речовин в слизовій оболонці шлунка, зокрема, зменшення синтезу глікопротеїдів, результатом чого є зниження здатності тканин нейтралізувати дифундовану в слизову оболонку кислоту. Ушкодження слизової оболонки шлунка пов'язане також і з пригніченням синтезу в ній ендогенних простагландинів внаслідок блокування простагландинсинтетазного комплексу.

Досліди виконано на білих щурах, які є найбільш чутливими з-поміж лабораторних тварин до дії диклофенаку натрію, тому ушкодження слизової оболонки шлунка у них розвивається вже після одноразового введення в шлунок.

Протягом доби до введення диклофенаку натрію тварини не отримували їжу при збереженому доступі до води. Диклофенак натрію вводили внутрішньошлунково дозою 50 мг/кг одноразово. Для вивчення лікувальної противиразкової ефективності аль-гастрину було утворено 4 групи тварин по 12 особин у кожній: перша група — інтактні тварини; друга група негативного контролю (тварин утримували на голодній дієті 24 год); третя група — тварини, які входили до групи негативного контролю, тобто протягом 24 год перебу-

вали на голодній дієті, після чого їм внутрішньошлунково вводили диклофенак натрію; четверта група — дослідна, тварини якої утримувалися 24 год на голодній дієті, потім отримували за схемою диклофенак натрію, після чого проводився курс лікування аль-гастрином (доза 100 мг/кг). Препарат вводили в шлунок через 30 хв, 3, 6 і 24 год після дії ульцерогенного фактора.

Через 1 і 3 доби тварин під ефірним наркозом умертвляли шляхом цервікальної дислокації, виділяли шлунок, розрізали його за великою кривизною й візуально підраховували за допомогою бінокулярної лупи кількість петехій і виразок на слизовій оболонці шлунка, після чого проводили патоморфологічні дослідження шлунка.

Для проведення експериментальних морфологічних досліджень матеріал фіксували у 10%-му нейтральному розчині формаліну, виготовляли парафінові зрізи, які забарвлювали гематоксиліном і еозином [8].

Оцінку ерозивно-виразкових уражень і встановлення ступеня їх тяжкості проводили за шкалою (метод. рекомендації ДФЦ):

— дефекти 1–2 мм — I ступінь;

— дефекти 2–3 мм — II ступінь;

— дефекти 3 мм — III ступінь;

— перфорація виразок у черевну порожнину — IV ступінь.

Ступінь ураження оцінювали за загальною кількістю виразок, які припадали на одну тварину. Крім того, врахову-



вали виразковий індекс (індекс Паулса) за формулою:

$$VI = \text{ступінь ураження} \times \% \text{ щурів з виразками} / 100$$

Показник у зв'язку з методичними труднощами не можна вивчити в клінічних умовах, що є перевагою можливостей експериментальних досліджень.

Одержані цифрові дані оброблялись статистично з використанням t-критерію Стьюдента.

### Результати дослідження та їх обговорення

Аналізуючи результати одержаних експериментальних даних (табл. 1), можна відзначити, що в групах інтактних тварин і тварин негативного контролю 1 (голодна дієта протягом 24 год) повністю відсутні ознаки ушкодження слизової оболонки.

Після введення диклофенаку натрію на фоні 24-годинного голодування у тварин спостерігалися набухання і набряки слизової оболонки, розвивалися деструктивні процеси, утворювалися виразки різних

ступенів тяжкості (від I до III), траплялися численні крапкові крововиливи. При цьому у 3-й групі негативного контролю відсоток тварин з ураженнями шлунка становив 100 %, ступінь виразкування —  $4,0 \pm 0,16$ , а виразковий індекс — 4,0. Ці дані свідчать про вдалий вибір моделі для вивчення протиульцерогенної активності лікарських засобів.

У тварин, яким з лікувальною метою вводили досліджуваній препарат, уже на 1-шу добу вдвічі зменшувався ступінь тяжкості ушкоджень слизової оболонки ( $P < 0,05$ ), скорочувався відсоток тварин з виразками і знижувався виразковий індекс (ступінь виразкування — у 1,8 разу ( $P < 0,05$ ), а індекс Паулса — у 2,22 ( $P < 0,05$ )).

На 3-тю добу антацидний препарат повністю запобігав ушкодженню слизової оболонки фактора: візуально виразки на слизових оболонках шлунків не виявлялися, оболонки мали рожевий колір, не порушену складчастість, траплялися острівці регене-

рації на місцях виразок білого кольору та поодинокі петехії. Щурів з виразками не виявлено, отже, ступінь виразкування у цих групах тварин дорівнював нулю (табл. 2).

Отримані результати дістали підтвердження при морфологічному дослідженні шлунків щурів.

У групі тварин, що голодували 24 год, на розрізі шлунка слизова оболонка рожевого кольору, гладенька, без помітних ушкоджень. При мікроскопічному дослідженні помітні незначні осередкові зміни, які мають характер набряку і десквамації епітеліальних клітин шлункових ямок, а також зменшення кількості секреторних гранул у деяких обкладкових клітинах. Виразки шлунка відсутні. Епітеліальний покрив слизової оболонки на всьому її протязі не ушкоджений. Слизова оболонка має характерну складчастість у вигляді шлункових ямок, які вистелені одношаровим призматичним епітелієм. Гістоархітектоніка залозистого шару не порушена. Клітини, що його утворюють, без змін.

Таблиця 1

Протиульцерогенний ефект аль-гастрину при моделюванні виразок диклофенаком натрію у щурів через 24 год

Умови досліджу	Тварини з виразками, %	Ступінь виразкування	Виразковий індекс	Кількість петехій	Кількість виразок
Інтактні тварини	0	0	0	0	0
Голодування 24 год	0	0	0	0	0
Голодування 24 год + диклофенак Na	100	$4,00 \pm 0,16$	4,00	Більше 25	$6,80 \pm 0,59$
Голодування 24 год + диклофенак Na + аль-гастрин	80	$2,20 \pm 0,19^*$	1,76*	$7,00 \pm 0,81^*$	$3,4 \pm 0,48^*$

Примітка. У табл. 1, 2: \* — вірогідні зміни показника порівняно з контрольними тваринами (3-тя група;  $P < 0,05$ ).

Таблиця 2

Вплив аль-гастрину на ульцерогенний ефект диклофенаку натрію через 72 год

Умови досліджу	Тварини з виразками, %	Ступінь виразкування	Виразковий індекс	Кількість петехій	Кількість виразок
Інтактні тварини	0	0	0	0	0
Голодування 24 год	0	0	0	0	0
Голодування 24 год + диклофенак Na	90	$3,80 \pm 0,31$	3,42	Більше 10	$5,67 \pm 0,39$
Голодування 24 год + диклофенак Na + введення аль-гастрину	0*	0*	0*	$8,70 \pm 0,65^*$	0*



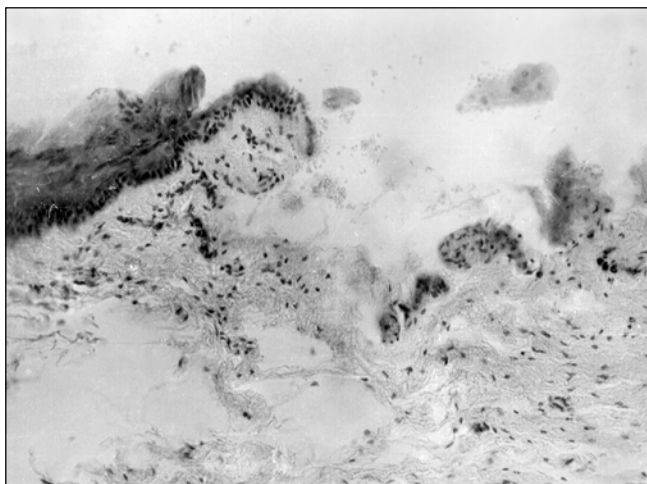


Рис. 1. За 24 год після введення диклофенаку Na

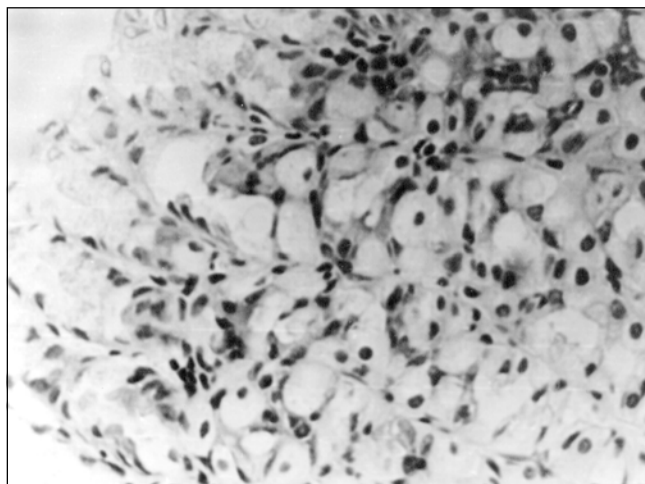


Рис. 2. За 72 год після введення диклофенаку Na

У тварин, яким вводили на фоні голодування диклофенак натрію дозою 50 мг/кг, через 24 год на розрізі шлунка виявляються численні виразки. При мікроскопічному дослідженні виразка має неправильну форму. Дефект поширюється на всю глибину слизової оболонки (рис. 1). По краях і на дні рани розташований шар некротичної тканини, а потім зона лейкоцитарної інфільтрації, яка досягає м'язового шару і частково розповсюджується на нього. У таких місцях спостерігається некротизація епітеліального покриву, структурна дезорганізація фундальних залоз із проявами коагуляційного некрозу, набряком м'язових волокон. У підслизовій оболонці запалення супроводжується набряком м'язових волокон, розшаруванням волокнистих структур, їх набряком і гомогенізацією.

Через 72 год після введення диклофенаку натрію на розрізі шлунка помітні нечисленні виразки, петехіальні крововиливи. У місцях знаходження виразки ушкодження мають менш розповсюджений характер, ніж через 24 год. Зменшується запалення, скорочується зона деструктивних проявів, слабшають дистрофічні зміни фундальних залоз, серед яких помітна активація репаративних процесів.

У групі тварин, яким з лікувальною метою вводили аль-

гастрин дозою 100 мг/кг, на розрізі шлунка через 24 год переважають ерозії і петехіальні крововиливи. Виразки поодинокі, дрібні. При мікроскопічному дослідженні помітно, що порівняно з попередніми групами тварин зменшується глибина проникнення виразки у тканини шлунка. Деструктивно-некротичних змін зазнав епітеліальний покрив слизової оболонки на рівні шлункових ямок, а також частково фундальні залози, що розташовані у верхній треті власної оболонки слизової. Залози глибших шарів уражені значно слабше. В них помітні невеликі дистрофічні зміни. Запалення має лейкоцитарно-лімфоцитарний характер, локалізоване в підслизовій оболонці, прояви його помірні.

Через 72 год у лікованих тварин на розрізі шлунка виразки відсутні, спостерігаються окремі петехіальні крововиливи. При мікроскопічному дослідженні цілість епітеліального покриву шлунка не порушена. Місцями епітеліальні клітини слизової оболонки трішки набряклі, щільно не межують між собою, що створює враження розшарування епітеліального покриву в таких місцях (рис. 2). Шлункові ямки різної глибини. Істотних змін у фундальних залозах і підслизовій оболонці не виявлено.

Таким чином, отримані дані свідчать, що голодування протягом 24 год не спричиняє утворення виразок на слизовій оболонці шлунка піддослідних тварин. При введенні на фоні голодування диклофенаку натрію спостерігаються морфологічні зміни, які характерні для виразки шлунка. В цьому разі деструктивно-запальний процес розповсюджується на всі шари слизової оболонки (епітеліальний, власну оболонку, м'язову оболонку).

При лікуванні аль-гастрином зміни в тканинах шлунка, починаючи з 1-ї доби, порівняно з контролем виражені слабше, є переважно поверхневими. На 3-тю добу структура тканин шлунка мало чим відрізняється від такої у інтактних щурів. Відсутні будь-які істотні зміни епітеліального покриву шлункових ямок, клітин фундальних залоз, а також підслизової оболонки.

Отже, наведені вище дані свідчать, що застосування аль-гастрину у щурів з експериментальною виразкою шлунка підтвердили протиульцерогенну ефективність препарату.

### Висновки

Одержані результати досліджень свідчать про таке:

1. Введення у шлунок щурів диклофенаку натрію дозою 50 мг/кг у 100 % тварин спричиняє виразкування шлунка.



Аль-гастрин виявляє виражену протиульцерогенну дію.

2. Морфологічні дослідження показали, що аль-гастрин є перспективним лікувальним засобом при виразках шлунка. Він сприяє очищенню ранової поверхні від ушкоджених тканин і проявляє цитопротекторну дію — посилює продуктивні (репаративні) процеси, прискорює загоювання ураженої слизової оболонки.

#### ЛІТЕРАТУРА

1. *Компендиум 2001/2002* — лікарственні препарати / Под ред.

В. Н. Коваленко, А. П. Викторова. — К.: Морион, 2001. — 1536 с.

2. *Некоторые экспериментальные данные к обоснованию возможности использования настойки листа ореха грецкого в терапии язвенной болезни желудка* / Л. Н. Малоштан и др. // *Фармакология*. — 1998. — № 5. — С. 39-42.

3. *Уулая В., Панарина М., Шилова М.* Основные препараты для лечения язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки // *Провизор*. — 1998. — № 18. — С. 36-39.

4. *Яремчук А. Я.* Современные представления об этиологии и патогенезе острых поражений желудка. — 1999. — № 5. — С. 36-40.

5. *Експериментальне вивчення токсичної дії потенційних лікарських*

засобів / В. М. Коваленко, О. В. Стефанов, Ю. М. Максимов, І. М. Трахтенберг // *Доклінічні дослідження лікарських засобів: (Метод. рекомендації) / За ред. О. В. Стефанова*. — К.: Авіценна, 2001. — С. 74-101.

6. *Доклінічні дослідження лікарських засобів: (Метод. рекомендації) / За ред. О. В. Стефанова*. — К.: Авіценна, 2001. — 527 с.

7. *Французова С. Б., Зотов А. С., Антоненко Л. И.* Экспериментальная превентивная фармакотерапия острых эрозивно-язвенных поражений желудочно-кишечного тракта // *Журн. АМН України*. — 2001. — Т. 7, № 1. — С. 183-192.

8. *Меркулов Г. А.* Курс патологической техники. — Л.: Медицина, 1969. — 424 с.

УДК 616.72-007.24-92-085

О. В. Пішак, О. П. Пірожок

## ОЦІНКА ЕФЕКТИВНОСТІ СТАНДАРТНИХ ТЕРАПЕВТИЧНИХ СХЕМ У ХВОРИХ НА ОСТЕОАРТРОЗ ІЗ ВИКОРИСТАННЯМ АСПЕКТІВ ХРОНОМЕДИЦИНИ

Буковинська державна медична академія, Чернівці

Згідно з останніми даними, головну роль у патогенезі остеоартрозу (ОА) відіграють процеси протеолізу екстрацелюлярного матриксу хряща й компонентів мембран хондроцитів, які відповідають за інтеграцію міжклітинної речовини та регуляцію реparatorних процесів шляхом трансмісії до клітини сигналів цитокінових регуляторів метаболізму [1; 7]. Неабиякий внесок здійснюють процеси вільнорадикальної модифікації макромолекул хряща, що відбуваються у синовіальній оболонці та безпосередньо хрящовій тканині, вираженість яких за ОА є помірною і відбиває вплив прозапальних деструктивних цитокінів (ІЛ-1 $\beta$ , ФНП $\alpha$ ) й опосередкований ними вплив синтезованого монооксиду азоту на хондроцити [5]. Ефективність лікування даної патології визначається рівнем якості життя пацієнтів [6], ступенем корекції біохімічних параметрів,

що відображають основні ланки патогенезу захворювання, у віддаленому майбутньому — сповільненням темпів прогресування патології.

За сучасними концепціями, при класичному застосуванні ліків рівномірно повторюваний, однаковий медикаментозний вплив може спричинити щоразу різний ефект аж до побічних явищ [3]. Тому, з позицій хронофармакології, оцінку ефективності застосованого лікування слід проводити у різні періоди доби, особливо у разі кількарізного застосування препаратів відносно короткої тривалості дії. Незважаючи на те, що запальні процеси та стан процесів ліпопероксидації (ПОЛ) і вільнорадикальної модифікації білка (ВМБ) посідають чільне місце у патогенезі ОА, залишається нез'ясованою часова організація цих параметрів у хворих на вказану патологію, що значно ускладнює проведення пато-

генетичної терапії і можливість адекватної оцінки ефективності вжитих терапевтичних заходів [1].

Завданням дослідження стало вивчення добової організації параметрів антиоксидантної та прооксидантної систем, активності протеолітичних процесів у хворих на остеоартроз після курсу лікування із використанням стандартної терапії у загальноприйнятних схемах.

У нашому дослідженні обстежено 20 хворих на ОА. Діагноз встановлювали на підставі критеріїв Американської ревматологічної асоціації (1990) [2]. У хворих не було ознак синовіту, супровідної гастроентерологічної, нефрологічної, легеневої патології у стадії загострення, суб- та декомпенсованої серцевої патології. В жодному випадку не проводили ортопедичного лікування на уражених суглобах. Серед хворих переважа-

