

- С Т А Т Т І - ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА МЕДИЦИНА

© Гнатюк В.В., Березнякова А.І.

УДК 615.454.2:616.351:616-002.153

ЕФЕКТИВНІСТЬ ВПЛИВУ СУПОЗИТОРІЇВ „ПАНТЕЗІН” НА ПЕРЕБІГ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО ПРОКТИТУ, ВИКЛИКАНОГО РЕКТАЛЬНИМ ВВЕДЕННЯМ ФЕНОЛУ

Гнатюк В.В., Березнякова А.І.

Національний фармацевтичний університет, Харків

Представлены результаты эффективности суппозиторий «Пантезин» при экспериментальном феноловом проктите. Показано, что суппозитории не влияют на массу тела и ректальную температуру крыс, показатели клинической крови, уменьшают площадь некроза слизистой оболочки прямой кишки, количество точечных кровоизлияний и активно способствуют регенерации слизистой оболочки.

Ключевые слова: проктит, фенол, площадь некроза, клинические симптомы, эффективность

Сьогодні спостерігається зростаючий інтерес клініцистів і фармакологів до проблем проктології, що спричинено значним зростанням захворювань прямої кишки. За даними літератури від 40 до 70% хворих з виразковим колітом спочатку страждають на проктит або проктосигмоїдит [1, 2]. ВООЗ у 1998 р. опубліковано звіт про те, що на сто тисяч населення 80 чоловік страждають запальними захворюваннями прямої кишки. А за результатами De Dombal F.T. [15] хвороби прямої і товстої кишок зустрічаються в середньому у 300 з 1000 обстежених. Наприкінці 20 століття вони набули великого соціального значення, оскільки стали частою причиною тривалої непрацездатності та інвалідизації людей, як літнього, так і молодого віку [1, 2, 5, 13].

У зв'язку з цим, актуальною проблемою сучасної фармакології є розробка нових методів лікування даної нозологічної групи хвороб. Важливість проблеми зумовлена також і тим, що лікування запальних захворювань одночасно є основним методом профілактики рака прямої та ободової кишок, що, згідно зі статистичними даними, зустрічається частіше, ніж рак шлунку [5].

Особливу увагу в останні 5 років надають консервативній терапії з додаванням комплексів природнього походження та вітамінів [9, 11]. У зв'язку з цим, метою даної роботи є вивчення ефективності нових супозиторіїв „Пантезін” при експериментальному феноловому проктіті.

Матеріали та методи дослідження

Феноловий проктит викликали за А.М. Ногаллером і Г.А. Трубніковим [7] та удосконаленим нами методом [3]. Експерименти проводили на нелінійних щурах масою 180 ± 20 г, яких утримували за стандартних умов виварію при сталій температурі та вологості повітря, з вільним доступом до води та їжі. Усі маніпуляції, що спричиняють біль, проводили під гексеналовим наркозом (60 мг/кг підшкірно), згідно міжнародних принципів Європейської конвенції про захист хребетних тварин, яких використовують для експериментів і інших наукових цілей (Страсбург, 18.03.1986). Тварини були розподілені на 4 групи (по 10 тварин у кожній): перша – інтактний контроль; друга – контроль з проктітом без лікування; третя – дослідна група, яка отримувала супозиторії „Пантезін” в дозі 40 мг/кг (ЕД₅₀); четверта – дослідна група, яка отримувала препарат порівняння „Анестезол” в дозі 22,5 мг/кг (ЕД₅₀).

Склад свічок „Анестезол”: анестезін (0,1 г), дерматол (0,04 г), ментол (0,004 г), окис цинку (0,02 г), основа до загальної маси (2,7 г) [6]. До складу свічок „Пантезін” належить: декспантенол (0,1 г), анестезін (0,1 г), піроксикам (0,02 г), емульгатор №1 (0,06 г), поліетилен оксид 400 (0,17 г), поліетилен оксид 1500 (1,55 г).

В ранкові години натще щурам скляною паличкою подразнювали анус для рефлекторного визволення кишечника. Після чого через металевий зонд в пряму кишку (на глибину 1,5 см) вводили 5% розчин фенолу з розрахунку 0,2 мл на 100 г маси тварини. Затравку фенолом проводили протягом 5 діб 4 рази: першу і

другу, а також третю і четверту проводили з інтервалом 24 години, між другим і третім введенням інтервал складав 48 годин. Частота введення і концентрація розчину фенолу емпірично підібрані таким чином, щоб викликати запалення та звирозкування слизової оболонки прямої кишки і, за можливістю, довести до мінімуму загальнотоксичну дію хімічного агента. На 6 добу на поверхні слизової оболонки прямої кишки у тварин розвинувся набряк, гіперемія, крововиливи, широкі ділянки некрозу. Лікування тварин проводили протягом 3 діб з дня останнього введення фенолу.

Критеріями виразності клінічного перебігу проктиту послужили: загальний стан тварин; ректальна температура; динаміка маси тіла; морфологічний склад периферичної крові; швидкість зсідання еритроцитів; макроскопічні зміни слизової оболонки прямої кишки. На 4 добу лікування тварин декапітували і враховували ступінь ураження прямої кишки в порівнянні з контрольними, нелікованими тваринами: площа некрозу слизової оболонки прямої кишки (мм), стан оболонки прямої кишки в балах, довжина ураженої ділянки прямої кишки від довжини всієї прямої кишки у %, кількість крапкових крововиливів. Для оцінки інтенсивності патологічного процесу і впливу досліджуваних препаратів, при опису морфологічних змін проводили напівкількісну оцінку деяких ознак запалення у балах за трьома параметрами: набряк, гіперемія, крововиливи. Бали присуджували залежно від виразності ознак: 0 балів – ознака відсутня; 1 бал – ознака виражена незначно; 2 бали – ознака виражена помірно; 3 бали – ознака різко виражена. Потім визначали суму балів за трьома вказаними параметрами. Шматочки слизової прямої кишки фіксували у 10% розчині нейт-

рального формаліну, зрізи забарвлювали гематоксилін-еозином за методом Ван Гізона [8]. Гематологічні показники вивчали за загальноприйнятими методами [4]. Статистичну обробку даних проводили методами непараметричної статистики з використанням t-критерію Стюдента [10].

Результати дослідження та їх обговорення

Результати дослідження показали, що у тварин контрольної групи після відтворення проктиту зростали як місцеві, так і загальні ознаки запалення. Місцево реакція на введення фенолу проявлялася сильним набряком, багатьма крововиливами, широким некрозом і гіперемією запальної ділянки прямої кишки. Проктит, викликаний фенолом, характеризувався різкою гіперемією періанальної ділянки, кров'яними виділеннями з анусу. Тварини були в'ялими, апетит знижений. За час досліду спостерігалось зменшення маси тіла тварин і підвищення ректальної температури на 1-2°C порівняно з тваринами інтактною групи. Ці зміни супроводжувалися лейкоцитозом, що підтверджує тяжкість захворювання. Отримані нами результати узгоджуються з даними інших дослідників, які проводили лікування проктиту в експерименті та клініці [11, 14].

Застосування досліджуваних препаратів послабляло клінічні симптоми захворювання, що виявлялося вже на 2 добу спостереження. Це підтверджувалося, насамперед, показниками динаміки маси тіла: тварини, яких лікували обома препаратами, швидше відновлювали втрачену вагу, ніж контрольні тварини (табл. 1).

Таблиця 1
Вплив супозиторіїв «Пантезін» на масу тіла і ректальну температуру щурів на моделі фенолового проктиту, $n = 10$

Строки дослідження	Інтактний контроль	Контроль з патологією	Супозиторії «Пантезін»	Супозиторії «Анестезол»
Маса тіла, г				
ісход	210,12±9,03	215,00±11,37	214,29±14,10	215,71±9,01
1 доба	213,56±8,15	185,00±13,87*	187,86±17,16	183,57±11,87
2 доба	215,08±10,13	190,00±14,74*	198,57±18,45	201,14±12,34
3 доба	221,04±11,73	192,86±15,01*	195,00±18,45	198,86±13,53
Ректальна температура, °C				
ісход	37,1±0,4	37,2±0,3	37,3±0,5	37,6±0,4
1 доба	37,3±0,5	38,2±0,3	38,1±0,2	38,4±0,3
2 доба	36,9±0,3	39,4±0,3*	38,2±0,3**	38,6±0,3*
3 доба	37,0±0,3	38,7±0,2*	37,7±0,4**	38,2±0,2*

Примітки: * $p < 0,05$ – вірогідно по відношенню до інтактного контролю; ** $p < 0,05$ – вірогідно по відношенню до проктиту без лікування.

Про покращення їх стану свідчили показники ректальної температури, нормалізація та позитивна динаміка гематологічних показників (табл. 2). Разом з цим, за період спостереження повної нормалізації гематологічних показників не спостерігалось (табл. 2).

Таблиця 2
Вплив супозиторіїв «Пантезін» на показники периферичної крові щурів на моделі фенолового проктиту, $n = 10$

Показники	Строки лікування	Інтактний контроль	Проктит, без лікування	Проктит, який лікували супозиторіями	
				«Пантезін»	«Анестезол»
Гемоглобін, г/л	1 доба	112,60±6,48	137,50±5,04	132,50±1,88	132,00±3,61
	3 доба	112,60±6,52	111,25±3,90	123,83±4,25**	100,20±4,37
Еритроцити, $10^{12}/л$	1 доба	5,01±0,20	4,76±0,23	4,85±0,15*	5,01±0,26
	3 доба	5,02±0,22	4,25±0,12	5,37±0,09**	5,18±0,16**
Лейкоцити, $10^9/л$	1 доба	9,52±0,80	21,18±3,73	20,47±1,80*	21,64±1,33
	3 доба	9,54±0,86	20,40±2,07	14,22±1,29**	15,46±0,87**
Лейкоцитарна формула, %					
Нейтрофіли: паличкоядерні	1 доба	4,00±0,48	4,25±0,63	4,33±0,49	4,00±0,71
	3 доба	4,00±0,55	4,75±0,63	4,17±0,48	4,40±0,24
Сегментоядерні	1 доба	11,18±1,72	11,78±0,63	11,17±0,75	10,80±0,97
	3 доба	11,20±1,71	13,50±1,04	12,00±1,15	13,20±1,32
Еозинофіли	1 доба	1,60±0,70	1,25±0,48	1,33±0,33	1,00±0,63
	3 доба	1,60±0,75	3,25±0,48	0,83±0,31*	0,60±0,24*

Лімфоцити	1 доба	80,60±2,00	78,25±1,31	82,17±0,98*	83,20±1,11*
	3 доба	80,60±2,11	76,25±2,63	82,17±0,91	80,20±1,28
Моноцити	1 доба	2,20±0,95	4,25±0,63	0,67±0,33*	1,00±0,45*
	3 доба	2,20±0,97	1,25±0,63	0,83±0,40	1,40±0,40
ШОЕ, мм/год	1 доба	3,30±0,36	9,14±1,71	8,29±1,71	8,86±1,50
	3 доба	3,35±0,38	7,00±1,34**	4,29±0,64	4,57±1,30

Примітки: * $p < 0,05$ – вірогідно по відношенню до інтактного контролю;
** $p < 0,05$ – вірогідно по відношенню до проктиту без лікування.

Особливо показовими були зміни слизової оболонки прямої кишки у тварин, яких лікували, в порівнянні з контрольною, інтактною групою щурів. Так, площа некрозу була у 2,7 рази меншою при лікуванні супозиторіями „Пантезін” та в 2 рази – при застосуванні супозиторіїв „Анестезол” (табл. 3). Значно зменшувалася також кількість крапкових крововиливів і довжина ураженої ділянки слизової (табл. 3).

Таблиця 3
Вплив супозиторіїв „Пантезін” на стан слизової оболонки щурів на моделі фенолового проктиту, $n = 10$

№ п/п	Умови досліджу	Площа некрозу, мм	Кількість крапкових крововиливів	Стан слизової оболонки, бали	Довжина ураженої ділянки, %
1	Проктит без лікування	16,82±1,59	7,52±1,34	6,37±0,581	51,93±4,37
2	Проктит + супозиторії „Пантезін”	6,20±1,07*	4,28±0,87*	3,26±0,42*	28,34±5,13*
3	Проктит + супозиторії „Анестезол”	8,25±2,44*	5,34±1,49*	3,89±0,63*	32,61±3,17*

Примітки: * $p < 0,05$ – вірогідно по відношенню до проктиту без лікування.

Як показали наші дослідження і „Анестезол” і „Пантезін” проявили достатньо виражену протизапальну і регенераторну дію. Однак, супозиторії „Пантезін” виявилися більш ефективними в порівнянні з супозиторіями „Анестезол”, що можливо пов'язано зі складом свічок.

За даними літератури [6] та власних досліджень, піроксикам і декспантенол значно перевершують за протизапальною і регенераторною активністю, дерматол та окис цинку, які належать до складу супозиторіїв „Анестезол”.

Висновки:

Супозиторії „Пантезін” проявляють виражену протизапальну і регенераторну дію при експериментальному феноловому проктіті та можуть бути рекомендовані для клінічних випробувань.

Література

- Ашурков М.Г. Диагностика и распространенность проктологических заболеваний // Доктор. – 1997. – №1. – С.64-67.
- Воробьев Г.И., Ривкин В.С. Абмудаторная диагностика и лечение проктологических заболеваний // Врач. – 1995. – №1. – С.31-33.
- Готовкина В.В. Фармакологическое изучение противовоспалительных свойств производных 6-аминогексановой кислоты: Автореф. дис... канд. фарм. наук: 14.00.25 / Нац. фарм. акад. Украины. – Х., 2001. – 28 с.
- Комаров Ф.И., Коровкин Б.Ф., Меньшиков В.В. Биохимические исследования в клинике. – Элиста: АПП «Джангар», 1998. – 250 с.

- Котешева И.А. Заболевания кишечника. Лечение и профилактика. – М.: ЭКЕМО-Пресс. – 2004. – 314 с.
- Машковский М.Д. Лекарственные средства: В 2 т. – М.: ООО «Издательство Новая Волна», 2002. – Т.1. – С.292; 172; 310.
- Ногаллер А.М., Трубников Г.А. Значение тканевой аутоаллергии при неспецифическом язвенном колите // Пробл. гастроэнтерол. Вып. 1. – Душанбе, 1966. – С.39-51.
- Пирс Э. Гистохимия. – М.: изд-во «Иностранная литература», 1962. – 962 с.
- Практична колопроктологія / В.М. Масляк, М.П. Павловський, Ю.С. Лозинський, І.М. Варивода / Львів: Світ, 1993. – 140 с.
- Сернов Л.Н., Гацура В.В. Основные фармакологические эффекты и дозы // Элементы экспериментальной фармакологии. – М., 2000. – С. 192.
- Тихонов А.И., Азаренко Ю.Н. Современные принципы терапии проктологических заболеваний // Провизор. – 1999. – №9. – С.37-38.
- Тихонов В.Н. К оценке изменений массы внутренних органов животных в токсико-гигиенических исследованиях // Гигиена и санитария. – 1981. – №37. – С.58-59.
- Хворостинка В.М., Феценко І.О., Сокруто О.В. Характеристика імунних порушень на хронічний коліт та можливість їхньої медикаментозної корекції // Сучасна гастроентерологія. – 2004. – №6. – С.58-61.
- Яковлева Л.В., Авдеева І.І. Лікування експериментального проктиту супозиторіями „Пропофен” // Клінічна фармація. – 2000. – Т.4, №2. – С.46-50.
- De Dombal F.T. The epidemiology of inflammatory bowel disease IBD: Oxford Medical Publications, 1993. – P.96-126.

Summary

EFFICACY OF SUPPOSITORIUM "PANTHESIN" ON STREAMING OF AN EXPERIMENTAL PROCTITIS CAUSED BY A RECTAL ADMINISTRATION OF PHENOLUM

Gnatyuk V.V., Berezhnyakova A.I.

Key words: proctitis, phenolum, area of a necrosis, clinical signs, efficacy

The results of efficacy of the suppositorium "Panthesin" are submitted at an experimental proctitis caused by the phenolum. It is shown, that suppositoria do not influence the clinical parameters of a blood, mass of a body and rectal temperature in rats, reduce the area of rectal necrosis of a mucosa, quantity of dotted hemorrhages and awakely neogenesis of a mucosa.

National Pharmaceutical University Kharkov, Ukraine

Матеріал надійшов до редакції 26.12.05.