

DOI: <https://doi.org/10.23670/IRJ.2023.131.97>**ИЗУЧЕНИЕ ПАТОФИЗИОЛОГИЧЕСКИХ МЕХАНИЗМОВ ПРОТИВОЯЗВЕННОЙ АКТИВНОСТИ ГОТОВОЙ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ ДИНИТРАТА 2-ФЕНИЛ-9-ДИЭТИЛАМИНОЭТИЛИМИДАЗО [1,2-А] БЕНЗИМИДАЗОЛА ПРИ ФОРМИРОВАНИИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ АЦЕТАТНОЙ ЯЗВЫ**

Научная статья

Хромова Н.А.^{1,*}, Черников М.В.², Абисалова И.Л.³¹ORCID : 0000-0002-9048-4605;²ORCID : 0000-0001-8340-1296;^{1,3}Пятигорский медико-фармацевтический институт филиал ВолгГМУ, Пятигорск, Российская Федерация²Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Российская Федерация

* Корреспондирующий автор (khromovanatasha1994[at]gmail.com)

Аннотация

Скорость регенерации слизистой оболочки желудка при ulcerогенезе является мультифакториальным процессом. Для оценки эффективности гастропротекторных свойств новых фармацевтических субстанций целесообразно оценивать их влияние на скорость регенераторных процессов и восстановление функциональных структур слизистой оболочки желудка. Изучено влияние ГЛФ РУ-64, содержащей в качестве активного вещества субстанцию динитрата 9-[2-(N,N-диэтиламино)]этил-2-фенилимидазо[1,2-а] бензимидазола, на скорость регенерации слизистой оболочки желудка при введении в подсерозный слой желудка 20% уксусной кислоты в объеме 0,03 мл. В качестве препаратов сравнения использовались широко применяемые в терапии язвенной болезни препараты ранитидин и омепразол. Полученные результаты показали, что ГЛФ РУ-64, ранитидин и омепразол оказывают сходный положительный эффект на процессы регенерации стенки желудка в условиях моделирования уксуснокислого язвенного дефекта, снижая степень деструкции тканей до 15, 23 и 10 баллов, соответственно.

Ключевые слова: гастропротекторы, ацетатная язва, ulcerогенез, регенерация, динитрат 2-фенил-9-диэтиламиноэтилимидазо[1,2-а]бензимидазола.

A STUDY OF PATHOPHYSIOLOGICAL MECHANISMS OF THE ANTI-ULCER ACTIVITY OF THE FINISHED DOSAGE FORM DINITRATE 2-PHENYL-9-DIETHYLAMINOETHYLIMIDAZO [1,2-A] BENZIMIDAZOLE IN THE FORMATION OF EXPERIMENTAL ACETATE ULCER

Research article

Khromova N.A.^{1,*}, Chernikov M.V.², Abisalova I.L.³¹ORCID : 0000-0002-9048-4605;²ORCID : 0000-0001-8340-1296;^{1,3}Pyatigorsk Medical and Pharmaceutical Institute, Pyatigorsk, Russian Federation²Volgograd State Medical University, Volgograd, Russian Federation

* Corresponding author (khromovanatasha1994[at]gmail.com)

Abstract

The rate of gastric mucosal regeneration during ulcerogenesis is a multifactorial process. To evaluate the effectiveness of gastroprotective properties of new pharmaceutical substances, it is advisable to assess their effect on the rate of regenerative processes and restoration of functional structures of the gastric mucosa. Influence of GLF RU-64 containing dinitrate 9-[2-(N,N-diethylamino)]ethyl-2-phenylimidazo[1,2-a] benzimidazole as an active substance on the regeneration rate of the stomach mucous coat was studied at injection of 20% acetic acid in the volume of 0,03 ml into the submucosa layer of the stomach. Ranitidine and omeprazole, widely used in peptic ulcer therapy, were used as comparison drugs. Obtained results showed that GLF RU-64, ranitidine and omeprazole produced similar positive effect on regeneration processes of the stomach wall in conditions of simulated acetic acid peptic ulcer defect, reducing degree of tissue destruction to 15, 23 and 10 points, respectively.

Keywords: gastroprotectors, acetate ulcer, ulcerogenesis, regeneration, dinitrate 2-phenyl-9-diethylaminoethylimidazo[1,2-a]benzimidazole.

Введение

Патологические механизмы повреждения слизистой оболочки и образования язв желудка полиэтиологичны. В патогенезе образования пептических повреждений слизистой желудочно-кишечного тракта принципиальными являются нарушения баланса между повреждающими факторами агрессии и механизмами защиты слизистых барьеров, секреции бикарбонатов, микроциркуляции, цитопротекции поверхностного эпителия [1], [2], [3]. При терапии язвенной болезни используются трехкомпонентные схемы включающие ингибиторы протонной помпы, блокаторы H₂ – гистаминовых рецепторов и антибактериальные средства эрадикации H. pylori. Однако, некоторые авторы отмечают отрицательное влияние некоторых схем терапии на защитные механизмы слизистой в гастродуоденальной зоне [4], [5]. Для оценки эффективности гастропротекторных свойств новых фармацевтических субстанций целесообразно оценивать их влияние на скорость регенераторных процессов и восстановление функциональных структур слизистой оболочки желудка [6], [7].

Цели исследования: изучение влияния готовой лекарственной формы на основе динитрата 9-[2-(N,N-диэтиламино)]этил-2-фенилимидазо[1,2-а]бензимидазола на скорость регенерации слизистой оболочки желудка при повреждении уксусной кислотой с использованием в качестве препаратов сравнения ранитидина и омепразола.

Материалы и методы

В эксперименте использовалась готовая лекарственная форма динитрата 9-[2-(N,N-диэтиламино)]этил-2-фенилимидазо[1,2-а]бензимидазола (лабораторный шифр ГЛФ РУ-64, таблетки 60 мг). Таблетки светло-зеленого цвета без запаха, двояковыпуклые, серия №001 от 01.03.2018. Препараты сравнения: ранитидин, омепразол. Доза для ГЛФ РУ-64, равна ED50, рассчитана на основании данных, полученных на модели ацетатного повреждения для фармацевтической субстанции (30 мг/кг). Для ранитидина (30 мг/кг) и омепразола (3,0 мг/кг) дозы рассчитаны исходя из суточной дозы для человека с использованием соответствующих коэффициентов пересчета (для человека – 39, для крыс – 6). Эксперименты выполнены на крысах-самцах линии Wistar массой 180-250 г. Животные содержались в соответствии с требованиями постановления Главного государственного санитарного врача РФ от 29.08.2014 №51 «Об утверждении СП 2.2.1.3218-14 «Санитарно-эпидемиологические требования к устройству, оборудованию и содержанию экспериментально-биологических клиник (вивариев). Моделирование хронического язвенного поражения проводилось введением в подсерозный слой желудка 20% уксусной кислоты в объеме 0,03 мл [8]. Для этого животным была проведена срединная лапаротомия под хлоралгидратным наркозом (350 мг/кг), с помощью тонкой иглы в подсерозный слой вводилась уксусная кислота. Исследуемые ГЛФ РУ-64 и препараты сравнения вводились ежедневно в течение 14-ти дней в лечебных целях 1 раз в сутки в утренние часы до начала кормления животных. Через 2 недели животные подвергались эвтаназии. После вскрытия брюшной полости желудка были изъяты, промыты физиологическим раствором и заложены в формалин для дальнейших гистологических исследований. Затем были изготовлены срезы, которые окрашивались гематоксилин-эозином и изучены под микроскопом с последующим описанием гистологической картины и оценкой глубины поражения стенки желудка. Срезы органов и тканей были изготовлены с использованием санного микротомата. Микрофотографические снимки производили с помощью микроскопа LeicaVision DM 100 совмещенным с цифровой камерой и компьютером [9].

Исследования выполнялись в соответствии с Национальным стандартом РФ ГОСТ Р 53434-2009 «Принципы надлежащей лабораторной практики» и приказом Минздрава России от 01.04.2016 г. №199н «Об утверждении правил надлежащей лабораторной практики» [10].

Таблица 1 - Распределение экспериментальных животных по группам

DOI: <https://doi.org/10.23670/IRJ.2023.131.97.1>


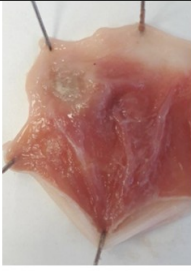

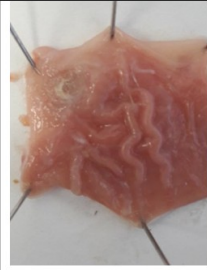
№ группы	Тип группы	n	Вводимые вещества,	Доза
1	контрольные	10 ♂	20% уксусная кислота	0,03 мл в подсерозный слой желудка однократно
2	опытные	10 ♂	20% уксусная кислота	0,03 мл в подсерозный слой желудка однократно
			ГЛФ РУ-64	30 мг/кг внутрижелудочно в течение 14 дней
3	сравнение 1	10 ♂	20% уксусная кислота	0,03 мл в подсерозный слой желудка однократно
			Ранитидин	30 мг/кг внутрижелудочно в течение 14 дней
4	сравнение 2	10 ♂	20% уксусная кислота	0,03 мл в подсерозный слой желудка однократно
			Омепразол	3,0 мг/кг внутрижелудочно в течение 14 дней

Результаты исследования и их обсуждение

При гистологическом исследовании желудков крыс контрольной группы патологический процесс распространялся в поджелудочное пространство с пенетрацией на поджелудочную железу, а также частично на печень при локализации в антральном отделе. Дефект слизистой представлял собой хроническую язву с каллезными краями, где дно язвы составляла соединительная ткань различной степени зрелости. При гистологическом исследовании срезы производились по краю язвы на границе дна язвы – слизистая для того, чтобы оценить характер возможной эпителизации дефекта и реакцию желез. В связи с тем, что четкую границу патологических изменений определить микроскопически невозможно, мы не использовали морфометрию с расчетом глубины повреждения, а только полуколичественный метод, позволяющий определить наличие дефекта или его отсутствие. Также нами был использован метод окраски срезов по ван Гизон для определения волокон коллагена, в связи с тем, что в большинстве случаев дно язвы и, в особенности, периферическая зона включала пролиферацию соединительной ткани, как в плане замещения дефекта, так и отграничения зоны повреждения, что сопровождалось фиброзом подслизистого слоя и собственной пластинки. Полная регенерация слизистой наблюдалась только в тех случаях, где не было повреждения мышечного слоя. Однако гиперплазия желез в ряде случаев сопровождалась их кистозной трансформацией.

В качестве иллюстрации приведены макрофотографии типичной картины зоны дефекта (таблица 2).

Таблица 2 - Макрофотографии слизистой желудка исследуемых групп при моделировании уксуснокислых язв
DOI: <https://doi.org/10.23670/IRJ.2023.131.97.2>

			
Группа №1 Контроль 14-й день Уксусная кислота 20% 0,03 мл	Группа №2 Опыт 14-й день 0,03 мл 20% уксусной кислоты +ГЛФ РУ-64 30 мг/кг	Группа №3 Сравнение 1-14-й день 0,03 мл 20% уксусной кислоты + Ранитидин 30 мг/кг	Группа №4 Сравнение 2-14-й день 0,03 мл 20% уксусной кислоты +Омепразол 3,0 мг/кг

Макроскопическая оценка образующихся дефектов была несколько затруднена в связи с размытостью границ регенераторного процесса, поэтому гистологические исследования носят более объективный характер. Микрофотографии наиболее типичных изменений и их описание представлены в таблице 3.

желез					
Фиброз	+2	+16	+6	+8	+8
Неравномерное, хаотичное расположение волокон коллагена	+2	+10	+4	+6	+10
<i>Итого баллов</i>	10	57	15	23	10

Результаты показали, что во всех экспериментальных группах, наблюдалась выраженная положительная регенераторная динамика. Так, в контрольной группе сумма баллов составила 57. ГЛФ РУ 64 в дозе 30 мг/кг способствовала активации регенераторных процессов, что выражалось в снижении степени деструкции на 26% относительно контроля. Ранитидин в дозе 30 мг/кг также активировал регенераторные процессы в области язвенного дефекта и снижал степень деструкции на 40%, а омепразол в дозе 3 мг/кг на 17,5% соответственно.

Заключение

Исследуемая готовая лекарственная форма на основе динитрата 9-[2-(N,N-диэтиламино)]этил-2-фенилимидазо[1,2-а] бензимидазола, ранитидин и омепразол оказали сходный положительный эффект на процессы регенерации стенки желудка в условиях моделирования уксуснокислого язвенного дефекта, снижая степень деструкции тканей до 15, 23 и 10 баллов соответственно.

Конфликт интересов

Не указан.

Рецензия

Все статьи проходят рецензирование. Но рецензент или автор статьи предпочли не публиковать рецензию к этой статье в открытом доступе. Рецензия может быть предоставлена компетентным органам по запросу.

Conflict of Interest

None declared.

Review

All articles are peer-reviewed. But the reviewer or the author of the article chose not to publish a review of this article in the public domain. The review can be provided to the competent authorities upon request.

Список литературы / References

1. Яриев А.А. Язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки: история вопроса и современные взгляды на патогенез заболевания (обзор литературы) / А.А. Яриев, Х.Я. Каримов, А.Т. Бабаев // ОНВ. — 2018. — Т. 3. — № 2. — С. 207-213.
2. Трубицына И.Е. Защитное действие нового соединения — салицил-карнозин — на процесс формирования хронической ацетатной язвы желудка у крыс / И.Е. Трубицына, С.Л. Стволинский, О.И. Куликова [и др.] // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. — 2019. — № 3(163). — С. 58-64.
3. Kwiecien S. Lipid Peroxidation, Reactive Oxygen Species and Antioxidative Factors in the Pathogenesis of Gastric Mucosal Lesions and Mechanism of Protection Against Oxidative Stress-Induced Gastric Injury / S. Kwiecien, K. Jasnos, M. Magierowski [et al.] // J. Physiol. Pharmacol. — 2014. — Vol. 65. — № 5. — P. 613-622.
4. Белова О.Л. Эрадикационная терапия язвенной болезни двенадцатиперстной кишки: эффективность стандартных схем с позиций клинической фармакологии / О.Л. Белова, С.И. Богословская, И.М. Белова // Саратовский научно-медицинский журнал. — 2014. — Т. 10. — № 1. — С. 170-172.
5. Зрячкин Н.И. Эрадикационная терапия у детей: выбор оптимальной схемы лечения / Н.И. Зрячкин, О.В. Ананьева // Саратовский научно-медицинский журнал. — 2019. — Т. 15. — № 2. — С. 225-231.
6. Карпова Е.М. Противоязвенное действие алюминиевой соли хондроитина сульфата по результатам изучения in silico и in vivo / Е.М. Карпова, К.Р. Савельева, К.Г. Хлябич // Фундаментальные исследования. — 2013. — № 9-2. — С. 281-284.
7. Будрицкий Д.Ю. Составление обзоров по доклиническим исследованиям лекарственных средств на примере висмута субсалицилата / А.М. Будрицкий, Д.Ю. Ивкин, С.В. Оковитый [и др.] // Вестник Витебского государственного медицинского университета. — 2019. — Т. 18. — № 3. — С. 16-31.
8. Okabe S. An Overview of Acetic Acid Ulcer models — the History and State of the Art of Peptic Ulcer Research / S. Okabe, K. Amagase // Biol Pharm Bull. — 2005. — № 28(8). — P. 1321-1341.
9. Chernikov M.V. Antiulcer Activity of 2-phenyl-9-diethylaminoethylimidazo[1,2-a]benzimidazole dinitrate in Ethanol-prednisolone Damage to Gastric Mucosa / M.V. Chernikov, M.A. Oganova, S.A. Kalashnikova [et al.] // Pharmacy & Pharmacology. — 2019. — Vol. 7. — № 6. — P. 339-345.
10. Об утверждении «Правил надлежащей лабораторной практики»: Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 1.04.2016 г. N 199н (Зарегистрировано в Минюсте РФ 15 августа 2016 г. N 43232) // Бюллетень нормативных актов федеральных органов исполнительной власти. — 2016. — № 37.

Список литературы на английском языке / References in English

1. Jariev A.A. Jazvennaja bolezn' zheludka i dvenadcatiperstnoj kishki: istorija voprosa i sovremennye vzglyady na patogeneza zabolevaniya (obzor literatury) [Gastric and Duodenal Peptic Ulcer: Background and Current Views on the

Pathogenesis of the Disease (a literature review)] / A.A. Jariev, H.Ja. Karimov, A.T. Babaev // ONV [ONV]. — 2018. — Vol. 3. — № 2. — P. 207-213. [in Russian]

2. Trubicyna I.E. Zashhitnoe dejstvie novogo soedinenija — salicil-karnozin — na process formirovanija hronicheskoj acetatnoj jazvy zheludka u krysov [Protective Effect of a New Compound, Salicyl-Carnosine, on the Formation of Chronic Acetate Gastric Ulcer in Rats] / I.E. Trubicyna, S.L. Stvolinskij, O.I. Kulikova [et al.] // Jeksperimental'naja i klinicheskaja gastrojenterologija [Experimental and Clinical Gastroenterology]. — 2019. — № 3(163). — P. 58-64. [in Russian]

3. Kwicien S. Lipid Peroxidation, Reactive Oxygen Species and Antioxidative Factors in the Pathogenesis of Gastric Mucosal Lesions and Mechanism of Protection Against Oxidative Stress-Induced Gastric Injury / S. Kwicien, K. Jasnosc, M. Magierowski [et al.] // J. Physiol. Pharmacol. — 2014. — Vol. 65. — № 5. — P. 613-622.

4. Belova O.L. Jeradikacionnaja terapija jazvennoj bolezni dvenadcatiperstnoj kishki: jeffektivnost' standartnyh shem s pozicij klinicheskoi farmakologii [Eradication Therapy for Duodenal Peptic Ulcer: The Effectiveness of Standard Regimens from a Clinical Pharmacology Perspective] / O.L. Belova, S.I. Bogoslovskaja, I.M. Belova // Saratovskij nauchno-medicinskij zhurnal [Saratov Scientific Medical Journal]. — 2014. — Vol. 10. — № 1. — P. 170-172. [in Russian]

5. Zrjachkin N.I. Jeradikacionnaja terapija u detej: vybor optimal'noj shemy lechenija [Eradication Therapy in Children: Choosing the Best Treatment Regimen] / N.I. Zrjachkin, O.V. Anan'eva // Saratovskij nauchno-medicinskij zhurnal [Saratov Scientific Medical Journal]. — 2019. — Vol. 15. — № 2. — P. 225-231. [in Russian]

6. Karpova E.M. Protivojazvennoe dejstvie aluminievoy soli hondroitina sulfata po rezul'tatam izuchenija in silico i in vivo [Anti-ulcer Effect of Aluminium Chondroitin Sulphate by in Silico and in Vivo Studies] / E.M. Karpova, K.R. Savel'eva, K.G. Hljabich // Fundamental'nye issledovanija [Fundamental Research]. — 2013. — № 9-2. — P. 281-284. [in Russian]

7. Budrickij D.Ju. Sostavlenie obzorov po doklinicheskim issledovanijam lekarstvennyh sredstv na primere vismuta subsalicilata [Compilation of Preclinical Drug Reviews Using Bismuth Subsalicylate as an Example] / A.M. Budrickij, D.Ju. Ivkin, S.V. Okovityj [et al.] // Vestnik Vitebskogo gosudarstvennogo medicinskogo universiteta [Bulletin of the Vitebsk State Medical University]. — 2019. — Vol. 18. — № 3. — P. 16-31. [in Russian]

8. Okabe S. An Overview of Acetic Acid Ulcer models — the History and State of the Art of Peptic Ulcer Research / S. Okabe, K. Amagase // Biol Pharm Bull. — 2005. — № 28(8). — P. 1321-1341.

9. Chernikov M.V. Antiulcer Activity of 2-phenyl-9-diethylaminoethylimidazo[1,2-a]benzimidazole dinitrate in Ethanol-prednisolone Damage to Gastric Mucosa / M.V. Chernikov, M.A. Oganova, S.A. Kalashnikova [et al.] // Pharmacy & Pharmacology. — 2019. — Vol. 7. — № 6. — P. 339-345.

10. Ob utverzhdenii «Pravil nadležashhej laboratornoj praktiki»: Prikaz Ministerstva zdravoohraneniya Rossijskoj Federacii ot 1.04.2016 g. N 199n (Zaregistrirvano v Minjuste RF 15 avgusta 2016 g. N 43232) [On approval of the 'Rules of Good Laboratory Practice': Order of the Ministry of Health of the Russian Federation dated 1.04.2016. N 199n (Registered with the Ministry of Justice of the Russian Federation on 15 August 2016, N 43232)] // Bjulleten' normativnyh aktov federal'nyh organov ispolnitel'noj vlasti [Bulletin of Regulatory Acts of the Federal Executive Authorities]. — 2016. — № 37. [in Russian]

