

ВЛИЯНИЕ КУРСОВОГО ВВЕДЕНИЯ ПРЕПАРАТА «НЕМУЛЕКС, ГРАНУЛЫ ДЛЯ ПРИГОТОВЛЕНИЯ СУСПЕНЗИИ ДЛЯ ПРИЕМА ВНУТРЬ 100 МГ» НА НЕКОТОРЫЕ БИОХИМИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ КРОВИ И МОЧИ У КРЫС

Терехов А.Ю.¹, Сергеева Е.О.¹, Сидорская С.Ю.¹, Горбатюк Н.О.¹, Хромова Н.А.¹

¹Пятигорский медико-фармацевтический институт - филиал ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Пятигорск, e-mail: maklea@yandex.ru

К группе лекарственных препаратов, широко применяемых в клинической практике, относят нестероидные противовоспалительные средства (НПВС). Практически каждый второй человек в мире прибегает к использованию данных лекарственных средств. Они обладают сразу несколькими фармакологическими эффектами: противовоспалительным, анальгезирующим и жаропонижающим эффектами, именно этим и обусловлена их значительная «популярность». В последнее время количество НПВС значительно выросло, они отличаются по особенностям действия и применения. Цель работы - изучение влияния немудекса на некоторые биохимические показатели крови и мочи экспериментальных животных в условиях субхронического эксперимента. Изучение действия препарата проводили на 60 аутбредных крысах - самках и самцах линии Вистар. Для количественного определения концентрации некоторых субстратов, продуктов реакции, ионов, активности ферментов использовали автоматический биохимический анализатор BS-380 (Mindray). Цвет и прозрачность мочи оценивали визуально. Удельный вес, pH, наличие в моче кетоновых тел, белка, нитритов, глюкозы, уробилиногена, билирубина, лейкоцитов, эритроцитов определяли на анализаторе мочи CL-50 с помощью качественных диагностических полосок. Полученные результаты обрабатывали методом вариационной статистики. Установлено, что биохимический анализ сыворотки крови экспериментальных животных, получивших исследуемый препарат в дозах 3 и 45 мг/кг в течение 30 дней, не выявил признаков гепатотоксического и нефротоксического действия, а также патологических изменений со стороны белкового, углеводного и липидного обменов. Анализ состава мочи также не выявил признаков развития токсических эффектов со стороны мочевыделительной системы при введении препарата в двух дозах: 3 мг/кг и 45 мг/кг.

Ключевые слова: немудекс, суспензия, нестероидное противовоспалительное средство, биохимические показатели, биологические жидкости.

EFFECT OF COURSE ADMINISTRATION OF THE PREPARATION "NEMULEX, GRANULES FOR PREPARATION OF SUSPENSION FOR ORAL ADMINISTRATION OF 100 MG" ON SOME BIOCHEMICAL PARAMETERS OF BLOOD AND URINE IN RATS

Terekhov A.Yu.¹, Sergeeva E.O.¹, Sidorskaya S.Yu.¹, Gorbatuk N.O.¹, Khromova N.A.¹

¹Pyatigorsk Medical-Pharmaceutical Institute – a branch of the Federal State Educational Institution of Higher Education “The Volgograd State Medical University of Public Health Ministry of the Russian Federation”, Pyatigorsk, e-mail: maklea@yandex.ru

Nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) belong to the group of drugs that are widely used in clinical practice. Almost every second person in the world resorts to the use of these medicines. They have several pharmacological effects at once: anti-inflammatory, analgesic and antipyretic effects, which is why they are so popular. Recently, the number of NSAIDs has increased significantly, they differ in the features of action and application. The purpose of the work is to study the effect of nemulex on some biochemical parameters of blood and urine of experimental animals in a subchronic experiment. The study of the effect of the drug was carried out on 60 outbred rats-females and males of the line Wistar. To quantify the concentration of certain substrates, reaction products, ions, and enzyme activity, an automatic biochemical analyzer BS-380 ("Mindray") was used. The color and transparency of the urine were evaluated visually. The specific gravity, pH, presence in the urine, ketone bodies, protein, nitrites, glucose, urobilinogen, bilirubin, white blood cells, red blood cells were determined on the CL-50 urine analyzer using high-quality diagnostic strips. The obtained results were processed by the method of variation statistics. It was found that the biochemical analysis of the blood serum of experimental animals treated with the test drug at doses of 3 mg / kg and 45 mg/kg for 30 days did not reveal signs of hepatotoxic and nephrotoxic effects, as well as pathological changes in protein, carbohydrate and lipid metabolism. Analysis of the composition of urine also showed no signs of toxic effects from the urinary system when the drug was administered in two doses: 3 mg / kg and 45 mg/kg.

Keywords: nemulex, suspension, nonsteroidal anti-inflammatory drug, biochemical parameters, biological fluids.

К группе лекарственных препаратов, широко применяемых в клинической практике, относят нестероидные противовоспалительные средства (НПВС). Практически каждый второй человек в мире прибегает к использованию данных лекарственных средств. Они обладают сразу несколькими фармакологическими эффектами: противовоспалительным, анальгезирующим и жаропонижающим, именно этим и обусловлена их значительная «популярность». В последнее время количество НПВС значительно выросло [1; 2].

К этим препаратам относится немилекс (нимесулид). Для него характерным является ингибирование активности циклооксигеназы-2 и липоксигеназы, а также фосфодиэстеразы IV и металлопротеиназы, что позволяет снизить активацию нейтрофилов и фагоцитов, участвующих в развитии воспаления. Нимесулид способен выступать ингибитором активных свободных радикалов, приводить к снижению концентрации вещества P; что также имеет место в развитии воспалительного отека [3].

Это позволяет отнести данный препарат к средствам с высокой эффективностью при поражении суставов, сопровождающемся острым синовитом, что было подтверждено российскими учеными [3]. Этот препарат зарекомендовал себя с положительной стороны даже у тех больных, у которых использование других НПВП (например, диклофенак) не привело к значимому улучшению состояния при затянувшемся артрите. Выявленная способность нимесулида к ингибированию активности металлопротеиназ делает перспективным его использование при остеоартрозе.

Нимесулид относится к группе селективных НПВП. Основное его достоинство - меньший риск развития серьезных желудочно-кишечных осложнений по сравнению с традиционными НПВП [4; 5]. Несомненно, что использование нимесулида, который так удачно сочетает высокую эффективность и относительную безопасность в отношении риска развития серьезных осложнений со стороны желудочно-кишечного тракта, является весьма целесообразным для дальнейшего его широкого применения в лечебной практике.

Цель исследования: оценить влияние немилекса на ряд биохимических показателей в крови и моче лабораторных животных в рамках эксперимента по изучению субхронической токсичности.

Научная новизна работы заключается в комплексном подходе исследования данного препарата для доказательства его минимального влияния на изменение биохимических показателей, характеризующих функциональное состояние внутренних органов.

Материал и методы исследования

В качестве объекта исследования был выбран препарат «Немулекс», представляющий собой гранулы желтого цвета. По 2 г гранул в одинарных или сдвоенных ламинированных пакетиках, производитель «К.О. Ромфарм», Румыния. Данное исследование выполнялось на 60 аутбредных крысах - самках и самцах линии Wistar весом 180,0-240,0 г (на момент начала эксперимента) [6]. В соответствии с руководством [6] минимальная доза препарата должна быть близка к терапевтической дозе и составила 17 мг/кг. Но так как НПВС относят к умеренно токсичным веществам с возможностью стремительного развития побочных эффектов, которые могут привести к высокой летальности в опытных группах, используемые дозы были скорректированы с учетом ED₅₀, т.е. 3 мг/кг для данного вида животных. Вторая доза предполагает развитие возможных токсических эффектов и составила 45 мг/кг в пересчете на активный компонент (15-кратная доза).

Крысы помещались в специальные клетки Т-3, оборудованные стальными решетчатыми крышками, с кормовым углублением. 14 дней до начала эксперимента животные содержались на стандартном рационе питания вивария. После карантина животных распределяли по группам, для маркировки на теле животных проставили цветные метки.

В эксперименте использовали следующий дизайн исследования:

- 1-я группа - контрольные животные (самцы), получавшие воду очищенную;
- 2-я группа - контрольные животные (самки), получавшие воду очищенную;
- 3-я группа - опытные животные (самцы), получавшие исследуемый препарат «Немулекс» в дозе 3 мг/кг;
- 4-я группа - опытные животные (самки), получавшие исследуемый препарат в дозе 3 мг/кг;
- 5-я группа - опытные животные (самцы), получавшие исследуемый препарат в дозе 45 мг/кг;
- 6-я группа - опытные животные (самки), получавшие исследуемый препарат в дозе 45 мг/кг.

Исследуемый препарат вводили животным каждый день в одно и то же время на протяжении 30 дней. На 31-й день у крыс групп 1-6 осуществляли эвтаназию путем декапитации. У животных собирали кровь для проведения биохимического анализа с целью оценки влияния немулеса на метаболические, обменные, дезинтоксикационные и экскреторные функции организма животных. Мочу у животных собирали натощак утром в течение 2 часов, использовали 2,5% водную нагрузку. В экспериментальных образцах мочи исследовали основные показатели: цвет, прозрачность, запах, плотность и pH, проводили реакции по определению некоторых патологических компонентов: белка, глюкозы, кетоновых (ацетоновых) тел, гемоглобина и желчных пигментов, нитритов, лейкоцитов, эритроцитов.

Определение проводили на анализаторе мочи CL-50 HTI (HighTechnology, США) с помощью качественных диагностических полосок. Цвет и прозрачность мочи устанавливали визуальным осмотром полученных образцов.

В сыворотке крови, полученной центрифугированием, проводили количественное определение биохимических показателей на автоматическом биохимическом анализаторе BS-380 (Mindray). Исследуемые биохимические показатели в данной экспериментальной работе приведены в таблице 1. В основе данных методов определения лежат общепринятые методики биохимического анализа [7].

Для обработки полученных результатов применяли метод вариационной статистики. Данные проверены на нормальность распределения с помощью критерия Колмогорова-Смирнова. Во всех группах животных вычисляли среднее значение (M) и стандартную ошибку среднего значения (m), которые представлены в таблицах. Межгрупповые различия анализировали параметрическими или непараметрическими методами в зависимости от типа распределения. В случае нормального распределения в качестве параметрического критерия использовали критерий Стьюдента. В случаях ненормального распределения в качестве непараметрического критерия – U-критерий Манна-Уитни. Различия определялись при 0,05 уровне значимости. Для статистической обработки результатов использовали пакет программ StatPlus 2009.

Результаты исследования и их обсуждение

Полученные данные биохимического исследования сыворотки крови отражены в таблице 1.

Таблица 1

Биохимические показатели сыворотки крови крыс - самок и самцов после введения препарата «Немулекс»

| Биохимические показатели | Исследуемые группы (доза) | | | | | |
|--------------------------|------------------------------------|-------------------------------|--------------------------------|------------------------------------|-------------------------------|--------------------------------|
| | Контроль, вода очищенная. Группа 1 | «Немулекс», 3 мг/кг. Группа 3 | «Немулекс», 45 мг/кг. Группа 5 | Контроль, вода очищенная. Группа 2 | «Немулекс», 3 мг/кг. Группа 4 | «Немулекс», 45 мг/кг. Группа 6 |
| АлАт (Е/л) | 42,3± 2,23 | 41,51± 2,75 | 38,12± 2,51 | 31,75± 1,74 | 32,94± 4,13 | 29,40± 2,43 |
| АсАт (Е/л) | 125,21± 7,43 | 139,75± 11,02 | 126,24± 5,08 | 127,98± 1,74 | 132,84± 4,43 | 118,61± 4,38 |
| Коэффициент Де Ритиса | 2,98± 0,15 | 3,41± 0,21 | 3,38± 0,18 | 4,1 0,26 | 4,42± 0,44 | 4,23± 0,35 |
| ЩФ (Е/л) | 230,73± 13,93 | 231,88± 11,60 | 220,34± 20,28 | 133,15± 11,72 | 91,43± 3,27* | 165,96± 14,53 |

| | | | | | | |
|--|----------------|------------------------|------------------------|----------------|------------------------|-------------------------|
| Общий билирубин (мкмоль/л) | 9,10± 0,32 | 5,89± 0,50* -35% | 5,99± 0,47* -34% | 9,57± 0,67 | 6,72± 0,55* -30% | 6,16± 0,94* -36% |
| Прямой билирубин (мкмоль/л) | 1,32± 0,17 | 1,44± 0,09 | 1,61± 0,15 | 1,59± 0,21 | 1,25± 0,09 | 1,11± 0,11 |
| Свободный билирубин (мкмоль/л) | 7,79± 0,32 | 4,45± 0,47* -43% | 4,38± 0,43* -2% | 7,98± 0,68 | 5,47± 0,55* -31% | 5,05± 0,91* -37% |
| Мочевина (ммоль/л) | 5,85± 0,19 | 5,56± 0,17 | 5,47± 0,26 | 6,06± 0,31 | 4,56± 0,30* -25% | 5,67± 0,20 |
| Креатинин (мкмоль/л) | 59,92± 0,90 | 55,93± 1,83 | 55,88± 1,59 | 64,81± 2,07 | 59,41± 1,63 | 59,50± 1,47 |
| Мочевая кислота (мкмоль/л) | 3,81± 1,75 | 51,85± 2,47 | 43,05± 2,40 | 52,45± 2,83 | 55,09± 4,55 | 40,52± 2,16* |
| Общий белок (г/л) | 56,77± 0,62 | 53,98± 0,64 | 84,86± 0,83 | 59,47± 0,98 | 56,75± 0,59* -5% | 53,92± 1,02* -9% |
| Альбумины (г/л) | 30,10± 0,35 | 29,43± 0,27 | 29,67± 0,61 | 30,92± 0,56 | 29,89± 0,51 | 29,74± 1,40 |
| Глобулины (г/л) | 26,68± 0,49 | 24,54± 0,70 | 25,20± 0,52 | 28,55± 0,71 | 26,86± 0,67* -6% | 24,18± 0,86* -15% |
| Альбумино/глобулиновый (А/Г) индекс | 1,13± 0,02 | 1,21± 0,04 | 1,18± 0,03 | 1,09± 0,03 | 1,12± 0,04 | 1,26± 0,11 |
| Глюкоза (ммоль/л) | 5,56± 0,21 | 6,15± 0,27 | 7,86± 0,43 | 5,97± 0,43 | 6,35± 0,67 | 6,18± 0,58 |
| ХС (ммоль/л) | 1,40± 0,06 | 1,18± 0,08* -16% | 1,38± 0,07 | 1,44± 0,088 | 1,28± 0,03 | 1,48± 0,07 |
| ТРГ (ммоль/л) | 0,69± 0,06 | 0,66± 0,08 | 0,60± 0,05 | 0,58± 0,04 | 0,56± 0,04 | 0,55± 0,33 |
| Примечание: * - достоверность относительно группы 1 или группы 2 P<0,05 соответственно | | | | | | |

Статистический анализ полученных экспериментальных данных выявил некоторые достоверные отклонения относительно контрольных значений, в частности в содержании билирубина в крови, показатели которого были в ряде случаев достоверно ниже контроля. Однако снижение содержания билирубина не имеет клинического значения, а с учетом того, что в целом уровень данного показателя не выходил за границы физиологической нормы, данные изменения можно трактовать как возможную вариабельность нормы.

Единичные достоверные отклонения по другим показателям не формировали диагностических групп, не имели системного характера и также не могут быть трактованы,

как результат токсического влияния исследуемого препарата при его применении в указанных дозах и режимах введения.

Результаты влияния исследуемого препарата «Немулекс» на показатели состава мочи представлены в таблице 2.

Таблица 2

Влияние препарата «Немулекс» на некоторые показатели мочи у крыс - самцов и самок

| Показатели | Исследуемые группы (доза) | | | | | |
|--|------------------------------------|-------------------------------|--------------------------------|------------------------------------|-------------------------------|--------------------------------|
| | Контроль, вода очищенная. Группа 1 | «Немулекс», 3 мг/кг. Группа 3 | «Немулекс», 45 мг/кг. Группа 5 | Контроль, вода очищенная. Группа 2 | «Немулекс», 3 мг/кг. Группа 4 | «Немулекс», 45 мг/кг. Группа 6 |
| Объем / мл/100 г | 2,93±0,42 | 2,69±0,12 | 2,90±0,11 | 2,86±0,09 | 2,79±0,12 | 3,00±0,16 |
| Удельный вес, г/л | 1,0125±0,0011 | 1,0145±0,0005 | 1,0122±0,0009 | 1,0110±0,0010 | 1,0133±0,0008 | 1,0117±0,0008 |
| Нитриты, ммоль/л | нет | нет | нет | нет | нет | нет |
| pH | 7,40±0,15 | 7,65±0,08 | 6,83±0,19 | 6,45±0,12 | 7,44±0,15 | 6,39±0,11 |
| Белок, г/л | нет | нет | нет | нет | нет | нет |
| Глюкоза, ммоль/л | нет | нет | нет | нет | нет | нет |
| Кетоновые тела, ммоль/л | нет | нет | нет | нет | нет | нет |
| Уробилиноген, мг/дл | норма | норма | норма | норма | норма | норма |
| Билирубин, ммоль/л | нет | нет | нет | нет | нет | нет |
| Эритроциты, клеток/мл | нет | нет | нет | нет | нет | нет |
| Лейкоциты, клеток/мл | нет | нет | нет | нет | нет | нет |
| Примечания: * - достоверность относительно контроля P<0,05 | | | | | | |

Анализ состава мочи не выявил признаков развития токсических эффектов со стороны мочевыделительной системы при введении исследуемого препарата в течение 30 дней. Патологические маркеры обнаруживались в единичных пробах, при этом изменения не имели системного характера и были сравнимы с контролем.

Заключение. Биохимический анализ сыворотки крови экспериментальных животных, получавших исследуемый препарат «Немулекс» в дозах 3 и 45 мг/кг на протяжении 30 дней, не выявил признаков гепатотоксического и нефротоксического действия, а также патологических изменений со стороны белкового, углеводного и липидного обменов. Анализ состава мочи также не выявил признаков развития токсических эффектов со стороны

мочевыделительной системы при введении препарата в дозах 3 и 45 мг/кг. Полученные нами результаты подтверждают данные других авторов, приведенные в литературе. Серьезные гепатотоксические реакции при использовании этой группы препаратов являются редкой патологией. За последние 15 лет было отмечено менее 200 значимых осложнений у нимесулида со стороны печени, при этом более половины из них были несерьезными. Общеввропейский орган по надзору за лекарственными средствами рассмотрел вопрос о безопасности нимесулида и принял решение, что гепатотоксичность этого препарата не выше, чем других НПВП, поэтому в странах Евросоюза опять появилась возможность его использования. Нимесулид относится к эффективным и безопасным средствам для лечения различных болевых синдромов, преимуществами которого являются быстрое анальгетическое действие и хорошая переносимость. Безопасность нимесулида связана со значительно меньшим числом развития гастропатий.

В настоящее время использование эффективных обезболивающих средств является одной из важнейших задач современной фармакотерапии. Огромное количество проведенных исследований подтверждает, что данный препарат легко переносится больными, редко приводит к развитию побочных явлений со стороны желудочно-кишечного тракта. Этот факт также подтверждается и нашей выполненной экспериментальной работой, имеющей важное значение для практической медицины, по применению нимесулида в терапии различных заболеваний.

Список литературы

1. Машковский М. Д. Лекарственные средства. М.: Новая волна, 2019. 1216 с.
2. Кодониди Я.П., Аненко Д.С., Терехов А.Ю., Сидорская С.Ю., Григорянц Э.Г. Синтез 2,6-диалькильных производных пиримидин-4 (III)-она, обладающих противовоспалительным действием // Фармация. 2021. № 1. С. 11-17.
3. Каратеев А.Е. Нимесулид в российской клинической практике: старый друг лучше новых двух // Медицинский совет. 2014. № 5. С. 82-91.
4. Каратеев А.Е., Алексеева Л.И., Филатова Е.Г., Мороз Е.В., Тюрин В.П., Насонов Е.Л. Обезболивающие препараты в терапевтической практике. М.:ООО ИМА-ПРЕСС, 2013. 134 с.
5. Рачин А.П., Шаров М.Н., Аверченкова А.А., Выговская С.Н., Нувахова М.Б. Хроническая боль: от патогенеза к инновационному лечению // Русский медицинский журнал. 2017. № 9. С. 625-631.
6. Хабриев Р.У. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ. М.: ОАО «Издательство «Медицина», 2005. 832 с.

7. Камышников В.С. Методы клинических лабораторных исследований. М.: МЕДпресс-Информ, 2013. 736 с.