

ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ СРЕДСТВА

ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНОЕ И ПРОТИВОЯЗВЕННОЕ ДЕЙСТВИЕ ОКСИМЕТИЛУРАЦИЛА

Д. Н. Лазарева, В. А. Давыдова¹

Энтеральное введение оксиметилурацила крысам снижает отек, вызванный гистамином, серотонином, брадикинином, каррагенином, трипсином подобно вольтарену, а также уменьшает гранулемное воспаление, меньше влияя на пролиферацию, чем вольтарен. В отличие от вольтарена оксиметилурацил обладает гастропротекторными свойствами.

Ключевые слова: оксиметилурацил, противовоспалительное действие, противоязвенная активность

ВВЕДЕНИЕ

Ряд производных пиримидина, в том числе метилурацил, обладают противовоспалительной активностью [5]. Однако эффект метилурацила (100 мг/кг) уступает вольтарену и напроксену [2].

Противовоспалительный эффект присущ и оксиметилурацилу (имурек), оказывающему более выраженное, чем метилурацил, иммуностимулирующее [5] и антиоксидантное действие [8]. Противовоспалительное действие препарата показано на модели формалинового и каррагенинового отека лапок мышей [1, 12].

При термическом ожоге лапок мышей препарат по эффективности аналогичен бутадиону, при формалиновом и агаровом отеке — сопоставим с бутадионом, при серотониновом отеке по эффективности сходен с вольтареном [1].

Оксиметилурацил разрешен для применения в медицине в качестве иммуностимулятора.

Целью настоящего исследования является изучение противовоспалительной и противоязвенной активности.

МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Опыты проведены на 200 белых беспородных крысах-самцах массой 150 – 180 г.

Отек лапок вызывали субплантарным введением раствора флоггена в объеме 0,1 мл (гистамин — 0,1 %, серотонин — 0,01 %, брадикинин — 0,01 %, каррагенин — 1 %, трипсин — 0,25 %). Оксиметилурацил вводили крысам внутрь в дозе 50 мг/кг за час до воспроизведения отека, контрольные животные получали физиологический раствор. Препаратом сравнения служил вольтарен (диклофенак-натрий) в дозе 10 мг/кг. Влияние препарата на экссудацию и проли-

ферацию изучали также на модели гранулемного воспаления по Селье. В этой серии опытов крысы получали оксиметилурацил и вольтарен в течение 8 дней.

Противоязвенное действие изучали на моделях язв желудка, вызванных ацетилсалициловой кислотой и резерпином, а также на моделях язв по методу Шея (перевязка пилоруса под наркозом этаминал-натрием). Оксиметилурацил в дозе 50 мг/кг вводили внутрь за 1 ч до операции, сразу же после операции и через 4 ч. Ацетилсалициловую кислоту вводили в желудок 2 раза в день в дозе 150 мг/кг. Оксиметилурацил получали крысы за 1 ч до использования ацетилсалициловой кислоты и через 18 – 19 ч после ее повторного введения. Затем крыс декапитировали и подсчитывали число язв и эрозий на слизистой желудка. Резерпин вводили внутрибрюшинно в дозе 2 мг/кг, оксиметилурацил крысы получали внутрь 2 раза в день в течение 10 или 20 дней в суточной дозе 50 мг/кг. На 10-й и 20-й день изучали состояние слизистой желудка. На модели язв, вызванных перевязкой пилоруса, число деструктивных изменений на слизистой желудка подсчитывали через сутки.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Оксиметилурацил во все сроки наблюдения угнетает у крыс отек лапок, вызванных гистамином, серотонином, брадикинином, каррагенином и трипсином, причем выраженность эффекта аналогична действию вольтарена (табл. 1).

Лишь серотониновый отек под влиянием вольтарена исчезал скорее (через 12 ч), чем под влиянием оксиметилурацила (через 24 ч).

Более медленное снижение отека под влиянием оксиметилурацила по сравнению с вольтареном наблюдалось и при брадикининовом отеке, поэтому различие в эффекте препарата статистически значимо лишь в первый час.

¹ Кафедра фармакологии (зав. — Е. К. Алехин) Башкирского государственного медицинского университета, Уфа, 450000, ул. Ленина, 3.

Таблица 1. Влияние оксиметилурацила и вольтарена на гистаминовый, серотониновый, брадикининовый, каррагениновый и трипсиновый отек лапок крыс

Препарат	Величина отека, мл (онкометрически)?				
	1 ч	3 ч	6 ч	12 ч	24 ч
<i>Гистаминовый отек</i>					
Оксиметилурацил (6)	0,46 ± 0,03*	0,35 ± 0,03*	0,26 ± 0,03*	0,23 ± 0,03*	0
Вольтарен (6)	0,49 ± 0,07*	0,30 ± 0,03*	0,24 ± 0,005	0,29 ± 0,03*	0
Контроль (6)	0,71 ± 0,08	0,90 ± 0,11	0,76 ± 0,07	0,43 ± 0,07	0,13 ± 0,03
<i>Серотониновый отек</i>					
Оксиметилурацил (8)	0,3 ± 0,05	0,2 ± 0,02*	0,1 ± 0,05*	0,08 ± 0,01*	0
Вольтарен (8)	0,3 ± 0,1	0,18 ± 0,03*	0,1 ± 0,03*	0	0
Контроль (8)	0,4 ± 0,03	0,8 ± 0,05	0,4 ± 0,05	0,26 ± 0,04	0,12 ± 0,05
<i>Брадикининовый отек</i>					
Оксиметилурацил (8)	0,23 ± 0,03	0,21 ± 0,03	0,16 ± 0,03*	0,12 ± 0,01*	0*
Вольтарен (8)	0,12 ± 0,02*	0,15 ± 0,03*	0,1 ± 0,02*	0,08 ± 0,01*	0*
Контроль (8)	0,35 ± 0,06	0,28 ± 0,03	0,31 ± 0,03	0,26 ± 0,03	0,15 ± 0
<i>Каррагениновый отек</i>					
Оксиметилурацил (6)	0,38 ± 0,07*	0,31 ± 0,05*	0,23 ± 0,03*	0,18 ± 0,03*	0,11 ± 0,03*
Вольтарен (6)	0,43 ± 0,06*	0,26 ± 0,07*	0,25 ± 0,05*	0,16 ± 0,05*	0,08 ± 0,02*
Контроль (6)	0,76 ± 0,08	0,60 ± 0,09	0,59 ± 0,01	0,38 ± 0,08	0,26 ± 0,05
<i>Трипсиновый отек</i>					
Оксиметилурацил (6)	0,92 ± 0,16	0,96 ± 0,18	0,57 ± 0,05	0,29 ± 0,09*	0*
Вольтарен (6)	0,89 ± 0,11	0,81 ± 0,14	0,43 ± 0,08*	0,24 ± 0,05*	0*
Контроль (6)	0,90 ± 0,16	0,82 ± 0,13	0,82 ± 0,17	0,62 ± 0,08	0,31 ± 0,05

Примечание. * — различие достоверно по сравнению с контролем. В скобках — число крыс.

У крыс с гранулемным воспалением по Селье оксиметилурацил подобно вольтарену угнетает экссудацию, угнетение пролиферации менее выражено, чем в опытах с вольтареном (табл. 2). Противовоспалительное действие оксиметилурацила во многом обязано его антиоксидантному [5, 8] и мембранопротекторному действию [3], а также стимуляции им активности макрофагов [5], цитокины которых играют значительную роль в регуляции воспалительных процессов [6, 7].

У крыс на модели воспаления по Селье изучали состояние слизистой желудка. У всех животных, получавших вольтарен, наблюдались явления гастрита, эрозии, у двух крыс из 10 — язвы. У животных, получавших оксиметилурацил, эти изменения отсутствовали (табл. 2).

Оксиметилурацил в 2 раза сокращал по сравнению с контролем число язв и эрозии на слизистой желудка на модели воспроизведения язв перевязкой пилоруса (табл. 3).

Противоязвенный эффект оказывал препарат и на моделях язв, вызванных ацетилсалициловой кислотой и резерпином (табл. 3), однако статистически значимая разница была лишь в опытах на модели резерпиновых язв, когда препарат вводили длительное время.

Таким образом, оксиметилурацил, обладая противовоспалительным эффектом, в отличие от нестероидных флоголитиков не вызывает ulcerогенного действия на различных моделях экспериментальных язв желудка. При длительном введении (“резерпиновые” язвы) препарат оказывает противоязвенное действие.

Гастрозащитный эффект препарата обязан его способности стимулировать процессы регенерации [4, 9],

Таблица 2. Влияние оксиметилурацила и вольтарена на экссудацию, пролиферацию и состояние слизистой оболочки желудка (n = 10)

Препарат, мг/кг	Объем экссудата, мл	Вес гранулемы, г	Состояние слизистой оболочки желудка		
			гастрит	эрозии	язвы
Оксиметилурацил, 50	0,7 ± 0,1*	1,5 ± 0,12*	нет	нет	нет
Вольтарен, 10	0,5 ± 0,08*	0,9 ± 0,08*	У всех гастрит	8 ± 2	у 2-х животных из 10
Контроль	2,3 ± 0,4	2,6 ± 0,27			

Примечание. * — различие достоверно по сравнению с контролем. n — число животных.

что связано со стимуляцией им синтеза белка, РНК и ДНК [10, 11] и противовоспалительной активностью оксиметилурацила.

ВЫВОДЫ

1. Оксиметилурацил обладает противовоспалительным действием на уровне вольтарена.

2. В дозах, вызывающих противовоспалительный эффект, оксиметилурацил оказывает противоязвенное действие.

ЛИТЕРАТУРА

1. З. А. Бакирова, *Автореф. дис. канд. мед. наук*, Уфа (1987).
2. А. Ш. Богданова, *Автореф. дис. канд. мед. наук*, Уфа (1987).
3. Н. Р. Булатова, *Автореф. дис. канд. мед. наук*, Москва (1989).
4. А. Ф. Исмагилова, Ф. С. Зарудий, Д. Н. Лазарева и др., *Антибиот. и химиотер.*, **43**(9), 19 – 21 (1998).
5. Ф. Х. Камиллов, Д. Н. Лазарева, В. В. Плечев, *Пиримидины и их применение в медицине*, Уфа (1992).
6. К. П. Кашкин, *Клин. лаб. диагн.*, № 1, 21 – 32 (1998).
7. С. А. Кетлинский, Н. М. Калинина, *Иммунология*, **3**, 30 – 44 (1995).
8. В. А. Мышкин, З. Г. Хайруллин, С. А. Башкатов, *Бюл. экпер. биол.*, № 8, 142 – 144 (1993).

Таблица 3. Противоязвенный эффект оксиметилурацила

Модель язвы	Условия опыта	Количество язв на слизистой желудка	
		На 10 день	На 20 день
Перевязка пило- руса (8)	Оксиметил- урацил	7,8 ± 3,3	
	Контроль	15,0 ± 3,6	
Ацетилсалици- ловая кисло- та (6)	Оксиметил- урацил	4,0 ± 0,76	
	Контроль	6,1 ± 0,85	
Резерпин (20)	Оксиметил- урацил	1,1 ± 0,4	2,4 ± 0,22
	Контроль	5,6 ± 0,66	4,2 ± 0,33
		$p < 0,001$	$p < 0,001$

Примечание. В скобках — число крыс.

9. Д. В. Плечева, Л. И. Чудновец, Ю. В. Шикова, *Республ. конф. молодых ученых РБ*, Уфа (2002), с. 67.
10. Р. А. Салахов, *Автореф. дис. канд. мед. наук*, Уфа (1988).
11. Р. М. Салыхова, *Автореф. дис. канд. мед. наук*, Уфа (1988).
12. И. Г. Чикаева, Д. Н. Лазарева, В. А. Давыдова и др., *Фармакол. и токсикол.*, № 1, 49 – 51 (1988).

Поступила 21.06.04

ANTIINFLAMMATORY AND ANTIULCER EFFECT OF OXYMETHYLURACIL

D. N. Lazareva and V. A. Davydova

Department of Pharmacology, Bashkir State Medical University, ul. Lenina 3, Ufa, Bashkortostan, 450000 Russia

Enteral administration of oxymethyluracil in non-inbred albino rats decreased the inflammatory reaction to histamine, serotonin, bradykinin, carrageenan and trypsin, (being similar to voltaren) and reduced granulomatous inflammation, but influenced the proliferation to a lower extent than did voltaren. In contrast to voltaren, oxymethyluracil also exhibited gastroprotective antiulcer properties.