

# ФАРМАКОЛОГИЯ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА

## ПОТЕНЦИАЛЬНОЕ ГАСТРОПРОТЕКТИВНОЕ ДЕЙСТВИЕ БЛОКАТОРА CysLT<sub>1</sub> РЕЦЕПТОРОВ МОНТЕЛУКАСТА НАТРИЯ ПРИ ОСТРОМ АСПИРИНОВОМ ПОВРЕЖДЕНИИ СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ ЖЕЛУДКА У КРЫС

И. Б. Марусова, Т. Д. Власов, И. В. Марусов, А. В. Панченко<sup>1</sup>

В экспериментах на крысах-самцах линии Вистар показано, что блокатор CysLT<sub>1</sub> рецепторов лейкотриенов монтелукаст в дозе 40 мг/кг при введении внутрь оказывает защитное действие на слизистую желудка при остром эрозивном гастрите, вызываемом ацетилсалициловой кислотой. Обсуждается роль 5-липооксигеназного шунтирования метаболизма арахидоновой кислоты в проявлении данного вида токсичности не-селективных ингибиторов циклооксигеназы.

**Ключевые слова:** монтелукаст натрия, слизистая оболочка желудка

### ВВЕДЕНИЕ

Одним из основных побочных эффектов нестероидных противовоспалительных средств (НПВС) из группы неселективных ингибиторов циклооксигеназы (ЦОГ), к числу которых относятся аспирин, индометацин и другие препараты, является ulcerогенное действие в желудке. Традиционные представления связывают этот эффект со снижением продукции гастропротективных простагландинов группы E в связи с угнетением конститутивно представленной в слизистой желудка изоформы этого фермента — ЦОГ-1. Вследствие этого снижается образование желудочной слизи, секреция бикарбоната, кровотока в сосудах слизистой оболочки, замедляется регенерация эпителия [8 – 10]. Возможен и второй, “воспалительный” механизм образования НПВС-вызванных язв, который связан с “шунтированием” метаболизма арахидоновой кислоты на 5-липооксигеназный путь с увеличением синтеза лейкотриена B<sub>4</sub>, а также цистеиниллейкотриенов (пептидолейкотриенов) LTC<sub>4</sub>, LTD<sub>4</sub> и LTE<sub>4</sub>. Это явление может способствовать инфильтрации стенки желудка воспалительными клетками, хемоаттрактантами для которых являются лейкотриены. Показано, что ulcerогенное действие высоких доз индометацина у крыс сопровождается повышением содержания LTB<sub>4</sub> в слизистой желудка, выраженной адгезией нейтрофилов к эндотелию брыжеечных венул желудка и нейтрофильной инфильтрацией мезентериального интерстиция [6]. Указанные эффекты индометацина предотвращались препаратами с антилейкотриеновым действием — смешанным ингибитором циклооксигеназы и

5-липооксигеназы (5-LO) тепоксалином, а также ингибитором 5-LO зилеутоном [6]. В то же время исследования, посвященные изучению возможной роли пептидолейкотриенов и их рецепторов в патогенезе аспириновой язвы, единичны.

Целью настоящей работы явилось изучение возможного гастропротективного эффекта специфического блокатора CysLT<sub>1</sub> рецепторов пептидолейкотриенов монтелукаста натрия, разрешенного в России для лечения бронхиальной астмы.

### МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Опыты выполняли на крысах-самцах линии Вистар массой 250 – 300 г. НПВС-вызванное эрозивно-язвенное поражение слизистой желудка моделировали однократным введением ацетилсалициловой кислоты в дозах 75 и 150 мг/кг в виде взвеси через желудочный зонд. В опытах с ацетилсалициловой кислотой монтелукаст натрия (сингуляр, фирма “Merc Sharp&Dohm”, США) вводили внутрь в дозах 10, 20 и 40 мг/кг с интервалом 24 ч в день в течение трех суток. В отдельной серии опытов животным в течение 14 дней вводили только монтелукаст натрия в дозе 20 мг/кг без последующего введения ацетилсалициловой кислоты. При изучении потенциального гастропротективного действия последнее введение монтелукаста натрия осуществляли за 1,5 ч до введения ацетилсалициловой кислоты. Через 4 ч животных наркотизировали этиаминал-натрием в дозе 40 мг/кг внутримышечно. После лапаротомии желудок иссекали по большой кривизне и помещали в ванночку с подогретым до 37 °С изотоническим раствором хлорида натрия. Состояние слизистой желудка после введения веществ оценивали визуально (под бинокулярной лупой), а также с помощью цветной CCD-видеокамеры (MINTRON, Япония) и телевизора. Полученное изображение записывали на видеоманитофон для последующей количественной

<sup>1</sup> Институт фармакологии имени А. В. Вальдмана, кафедра патофизиологии (зав. – проф. Н. Н. Петрищев) Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И. П. Павлова, Санкт-Петербург, 197022, ул. Льва Толстого, 6/8.

обработки результатов опытов. Площадь эрозивно-язвенных поражений слизистой желудка в мм<sup>2</sup> определяли с помощью программно-аппаратного комплекса, включающего видеоматрифон, аналого-цифровой преобразователь (видеобластер) VBRT300 (“Creative Co. Ltd.”, США), установленный на персональном компьютере PC 486DX4 – 100 с прикладными программами и программой VidioTest 4.0 (ISTA Ltd., С.-Петербург). В каждой группе использовали по 6 животных. Статистическую обработку результатов производили с применением *t*-критерия Стьюдента.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Длительное (в течение 14 дней) введение монтелукаста натрия в дозе 20 мг/кг в сутки не приводило к возникновению эрозий или гиперемии слизистой желудка и изменениям поведения животных.

Энтеральное введение ацетилсалициловой кислоты в дозах 75 – 150 мг/кг приводило к дозозависимому повреждению слизистой желудка крыс, что макроскопически проявлялось появлением зон выраженной гиперемии слизистой с небольшими (около 1 мм<sup>2</sup>) участками эрозии. Максимальное повреждение слизистой оболочки выявлено при введении ацетилсалициловой кислоты в дозе 150 мг/кг (таблица). Монтелукаст натрия оказывал гастропротективное действие в отношении аспирина-вызванной острой желудочной эрозии, при этом наблюдалась дозозависимость действия (см. таблицу). Полученные данные согласуются с предположением ряда авторов о том, что продукты 5-липооксигеназного пути метаболизма арахидоновой кислоты лейкотриены, в частности, пептидолейкотриены LTC<sub>4</sub>, LTD<sub>4</sub> и LTE<sub>4</sub>, могут принимать участие в патогенетических механизмах аспириновой ulcerации слизистой желудка. Неселективный ингибитор ЦОГ ацетилсалициловая кислота за счет блокады образования простагландинов может увеличивать метаболизм арахидоновой кислоты по 5-липооксигеназному пути с увеличением образования воспалительных медиаторов — лейкотриенов, что способствует привлечению различных воспалительных клеток, в частности, полиморфноядерных лейкоцитов. Хотя главным хемоаттрактантом для воспалительных клеток является лейкотриен В<sub>4</sub>, у пептидолейкотриенов при определенных условиях также продемонстрирована не связанная с простым повышением капиллярной проницаемости способность рекрутирования гранулоцитов в воспаленную ткань [7]. Конкретные механизмы наблюдавшегося в наших опытах гастропротективного эффекта

блокатора рецепторов цистеиниллейкотриенов монтелукаста натрия в отношении аспирина-вызванной эрозии могут быть связаны с уменьшением капиллярной проницаемости и снижением гранулоцитарной инфильтрации слизистой желудка. По нашим данным, на модели артрита у крыс, вызванного полным адьювантом Фрейнда, монтелукаст натрия снижал количество плотно адгезированных лейкоцитов и скорость роллинга лейкоцитов в микрососудах брыжейки кишечника крыс соответственно на 21 и 26%, а также в три раза снижал проницаемость этих микрососудов, измеряемую с помощью Na-флюоресцеина.

Вторым потенциальным механизмом аспириновой ulcerации желудка, опосредованным увеличением образования пептидолейкотриенов в разных клетках, может быть стимуляция продукции пепсиногена главными клетками слизистой желудка и соответствующее повышение агрессии желудочного сока. Показано, что неселективный ингибитор ЦОГ индометацин, снижая образование PGE<sub>2</sub> и увеличивая выделение LTB<sub>4</sub> слизистой желудка морских свинок, одновременно увеличивает продукцию пепсиногена главными клетками [3]. Кроме того, инкубация главных клеток с экзогенными LTC<sub>4</sub>, LTE<sub>4</sub> и LTD<sub>4</sub> стимулировала высвобождение пепсиногена, а предварительная обработка главных клеток ингибитором 5-LO устраняла стимуляцию выделения LTB<sub>4</sub> индометацином и кальцием и снижала действие индометацина на секрецию пепсиногена [3].

Наши данные также согласуются с результатами исследования [5], в котором показано, что блокатор рецепторов LTD<sub>4</sub> L-649923 и ингибитор 5-LO L-656224 оказывали протективное действие в отношении аспириновой и индометациновой ulcerации слизистой желудка и йодоацетамид-вызванного гастрита у крыс. Однако то обстоятельство, что установленный в цитируемой работе и нашем исследовании гастропротективный эффект блокаторов пептидолейкотриеновых рецепторов проявляется в достаточно высоких дозах препаратов, свидетельствует, что увеличение синтеза пептидолейкотриенов в условиях ингибирования ЦОГ-1 и “шунтирования” метаболизма арахидоновой кислоты на 5-липооксигеназный путь не является единственной причиной желудочной ulcerации, а скорее дополняет антипростагландиновое действие ингибиторов ЦОГ. Наше исследование также подтверждает предположение о том, что потенциальные фармакотерапевтические эффекты блокаторов рецепторов пептидолейкотриенов не ограничиваются предупрежде-

Площадь зон эрозивного поражения и гиперемии слизистой оболочки желудка (в мм<sup>2</sup>) при введении разных доз ацетилсалициловой кислоты (АСК) и монтелукаста натрия крысам (в мг/кг)

Показатель	Контроль	АСК 75	АСК 150	Монтелукаст 10 + АСК 150	Монтелукаст 20 + АСК 150	Монтелукаст 40 + АСК 150
Площадь дефекта	0	56,2 ± 7,6	157,9 ± 23,8	130,4 ± 20,4	102,3 ± 12,5	76,8 ± 15,4*

Примечание. В каждой группе 6 животных. \* — *p* < 0,05 при сравнении с группой АСК 150 мг/кг.

дением бронхоконстрикторных реакций при астме. В настоящее время имеется небольшое число экспериментальных и клинических работ, свидетельствующих, что наряду с лейкотриеном В<sub>4</sub> пептидолейкотриены участвуют в развитии других вариантов воспалительных состояний, таких, как артриты, а также в регуляции болевого порога, особенно при воспалении [1, 2, 4].

Таким образом, блокада рецепторов пептидолейкотриенов может явиться одним из новых направлений предупреждения воспаления и ulcerации слизистой желудка при использовании традиционных НПВС.

## ВЫВОД

Блокатор CysLT<sub>1</sub> рецепторов пептидолейкотриенов монтелукаст натрия оказывает профилактическое действие при аспириновом повреждении слизистой желудка у крыс. Эти данные создают предпосылки для сочетанного применения блокаторов рецепторов пептидолейкотриенов с неселективными ингибиторами

циклооксигеназы при лечении воспалительных заболеваний.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Ю. Д. Игнатов, И. Б. Марусова, И. В. Марусов, М. В. Пчелинцев, *Тезисы докладов VII Российского национального конгресса "Человек и лекарство"*, Москва (2000), с. 500.
2. J. Fauler, A. Thon, D. Tsikas, et al., *Arthritis & Rheumatism*, **37**(1), 93 – 7 (1994).
3. S. Fiorucci, L. Santucci, P. Gresele, et al., *Am. J. Physiol*, **268**(6 Pt 1), G968 – 78 (1995).
4. S. Gok, A. Onal, M. G. Cinar and A. Evinc, *Eur. J. Pharmacol*, **386**, 195 – 200 (1999).
5. E. Gyomber, P. Vattay, S. Szabo and K. D. Rainsford, *J. of Gastroenterol. & Hepatol.*, **11**(10), 922 – 7 (1996).
6. T. Kirchner, B. Aparicio, D. C. Argentieri, et al., *Prostaglandins Leukotrienes & Essential Fatty Acids*, **56**(6), 417 – 23 (1997).
7. L. Laitinen, A. Laitinen, T. Hahtela, et al., *Lancet*, **341**(8851), 989 – 990 (1993).
8. R. T. Schoen and R. J. Vender, *Am. J. Med.*, **86**, 449 – 58 (1989).
9. M. M. Wolfe, D. R. Lichtenstein and G. Singh, *N. Engl. J. Med.*, **340**(24), 1888 – 1899 (1999).
10. M. M. Wolfe and A. H. Soll, *N. Engl. J. Med.*, **319**, 1707 – 15 (1988).

Поступила 21.05.2001

## THE POTENTIAL GASTROPROTECTOR EFFECT OF MONTELUKAST SODIUM (A CysLT<sub>1</sub> LEUKOTRIENE RECEPTOR BLOCKER) STUDIED ON THE MODEL OF ASPIRIN-INDUCED EROSION OF STOMACH MUCOSA IN RATS

I. B. Marusova, T. D. Vlasov, I. V. Marusov, and A. V. Panchenko

Valdman Institute of Pharmacology, Pavlov State Medical University, ul. L. Tolstogo 6/8, St. Petersburg, 197022 Russia

Montelukast sodium, a specific leukotriene receptor (CysLT<sub>1</sub>) blocker administered orally in a dose of 40 mg/kg prevented the stomach mucosa in rats from acute erosive gastritis model induced by acetylsalicylic acid (150 mg/kg, p.o.) in male albino Wistar rats. The potential role of a "5-lipoxygenase shunting" of the arachidonic acid metabolism in the gastrointestinal toxicity of non-selective cyclooxygenase inhibitors is discussed.