



УДК: 615.015.21:615.276

ВЛИЯНИЕ ГИПОКСЕНА И КИСЛОТЫ АЦЕТИЛСАЛИЦИЛОВОЙ НА СОСТОЯНИЕ РЕГИОНАРНЫХ ЛИМФАТИЧЕСКИХ УЗЛОВ ПРИ ОСТРОМ ВОСПАЛЕНИИ В ЭКСПЕРИМЕНТЕ

**В.Е. НОВИКОВ
С.А. ИЛЮХИН**

*Смоленская государственная
медицинская академия*

e-mail: chemtester@mail.ru

В эксперименте на крысах на модели каррагенин – индуцированного воспаления лапы изучена масса и индекс стимуляции подколенных лимфатических узлов на 1, 7, 14 и 30 сутки. Показано, что гипоксен в дозе 50 мг/кг потенцирует действие ацетилсалициловой кислоты. При совместном энтеральном введении гипоксена и ацетилсалициловой кислоты на фоне применения каррагенина отмечен мощный противовоспалительный эффект, что проявилось выраженным снижением массы и индекса стимуляции лимфоузлов.

Ключевые слова: воспаление, гипоксен, ацетилсалициловая кислота, лимфатические узлы.

Введение. Воспаление – один из наиболее распространенных типовых патологических процессов, который сопровождает течение или составляет основу большого числа разнообразных заболеваний: от острых респираторных инфекций до тяжелых хронических остеоартритов [2]. Наиболее популярным классом лекарств, применяемых в качестве противовоспалительных препаратов, особенно в тех ситуациях, когда патогенез боли определяется повреждением или воспалением ткани, являются нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) [3, 4]. Однако, несмотря на несомненную клиническую эффективность, применение НПВП имеет свои ограничения [9]. К возможным побочным эффектам при применении НПВП относятся поражение желудочно – кишечного тракта, нарушение агрегации тромбоцитов, функции почек, отрицательное влияние на сердечно – сосудистую систему. Желудочно – кишечные нарушения являются наиболее распространенными побочными эффектами при применении НПВП [5, 8]. Многие экспериментаторы и клиницисты признают перспективным поиск путей повышения эффективности и снижения выраженности побочных эффектов НПВП, в частности, путем их комбинирования с антигипоксантами/антиоксидантами [1, 6], тем более, что современная концепция воспаления рассматривает этот патофизиологический феномен с позиции решающего участия в нем окислительного стресса [10]. Исходя из вышеизложенного, представляет большой интерес исследование противовоспалительных свойств НПВП и антигипоксантов при их комбинированном применении.

Цель. Оценить эффективность применения кислоты ацетилсалициловой (АСК) с гипоксеном при каррагенин-индуцированном воспалении по состоянию регионарных лимфатических узлов.

Материалы и методы. Исследование было проведено на 112 крысах линии Wistar массой 190–210 г. Использовалась модель острого (каррагенинового) отека (Winter C. et al, 1962 г.). Острая воспалительная реакция воспроизводилась субплантарным введением 0,1 мл 1% раствора каррагенина в подушечку стопы задней левой лапы крысы [7]. Исследуемые вещества в виде водных растворов вводили зондом в желудок за 1 час до индукции воспаления каррагенином и далее 1 раз в сутки, до момента декапитации. Гипоксен вводили в дозе 50 мг/кг, АСК в дозе 100 мг/кг массы крысы. Интактной группе животных вводили 0,1 мл растворителя, вместо каррагенина. Оценивали изменения массы подколенных лимфатических узлов (ПЛУ) на 1, 7, 14 и 30 сутки путем расчета индекса стимуляции (отношение массы левого ПЛУ к правому). После извлечения ПЛУ фиксировали в ацетоне (ЧДА), выдерживали 3 часа в сушильном шкафу при температуре 80 °С и проводили взвешивание на электронных микроаналитических весах ViBRAHT – 80CE (Япония).

Результаты. После субплантарного введения каррагенина через сутки у крыс масса левого ПЛУ (на стороне пораженной лапы) увеличивалась по сравнению с массой правого ПЛУ и оставалась увеличенной на протяжении всего периода наблюдения (30 суток). Индекс стимуляции составил через одни сутки $1,78 \pm 0,15$, через 7 суток $1,80 \pm 0,06$, через 14 суток $1,90 \pm 0,08$, через 30 суток $2,07 \pm 0,19$, что соответственно на 83%, 85%, 95% и 113% больше по сравнению с контрольной группой (таблица 1). Такие изменения массы ПЛУ на левой конечности крыс, куда вводили каррагенин, свидетельствуют о развитии острой воспалительной реакции, что мы регистрировали так же визуально (гипертермия и отек лапы).

В опытной группе животных, которым вводили АСК, различия массы левого и правого ПЛУ во все периоды наблюдения были менее выражены, а индекс стимуляции был достоверно



ниже значений группы с каррагенином на 11%, 17%, 27% и 49% соответственно. На 30 сутки наблюдения индекс стимуляции ПЛУ в этой группе приближался к значениям интактных животных. Применение гипоксена не оказывало существенного влияния на массу ПЛУ, индекс стимуляции лимфоузлов достоверно не отличался от значений опытной группы с каррагенином. На 14, 30 сутки лечения гипоксен проявлял лишь тенденцию к снижению индекса стимуляции ПЛУ. Комбинированное применение гипоксена и АСК оказалось наиболее эффективным по влиянию на изменения массы ПЛУ, индуцированные каррагенином. Индекс стимуляции лимфоузлов при применении гипоксена с АСК был ниже по сравнению с другими опытными группами и достоверно ниже группы с каррагенином на 18%, 27%, 46% и 51% соответственно периодам наблюдения. К 14 суткам в этой группе животных индекс стимуляции ПЛУ приближался к контрольным значениям.

Обсуждение результатов. Комбинированное применение антигипоксанта гипоксена с АСК при остром каррагенин – индуцированном воспалении более эффективно коррегирует проявление воспалительной реакции, чем применение только АСК, что отмечается по положительной динамике изменений массы ПЛУ на пораженной конечности. Потенцирующий эффект гипоксена на действие ацетилсалициловой кислоты, вероятно, обусловлен тем, что антигипоксант/антиоксидант гипоксен подавляет реакции свободно – радикального окисления в месте индукции воспаления [1, 6].

Таблица 1

Изменение массы подколенных лимфатических узлов у крыс при каррагенин-индуцированном воспалении и его коррекции

Время, сут	Группы животных (n=7)	Масса лимфоузлов, г		Индекс стимуляции
		Левый	Правый	
	Контрольная группа	0,00097±0,0002	0,001±0,0002	0,97±0,09
1 – е сутки	Каррагенин	0,0018±0,0004	0,001±0,0002	1,78±0,15*
	АСК+ Каррагенин	0,0016±0,0003	0,001±0,0002	1,59±0,07**
	Гипоксен+ Каррагенин	0,0014±0,0002	0,0008±0,0002	1,75±0,05
	Гипоксен + АСК + Каррагенин	0,0013±0,0001	0,0009±0,0001	1,5±0,07**
7 – е сутки	Каррагенин	0,002±0,0002	0,0011±0,0002	1,8±0,06*
	АСК+ Каррагенин	0,0015±0,0002	0,0009±0,0001	1,48±0,057**
	Гипоксен + Каррагенин	0,0019±0,0003	0,0011±0,0002	1,72±0,1
	Гипоксен + АСК+ Каррагенин	0,0013±0,0001	0,0009±0,0001	1,31±0,1**
14 – е сутки	Каррагенин	0,0016±0,0002	0,0008±0,0001	1,9±0,08*
	АСК+ Каррагенин	0,0016±0,0003	0,0009±0,0002	1,4±0,09**
	Гипоксен+ Каррагенин	0,0012±0,0003	0,0007±0,0002	1,71±0,09
	Гипоксен + АСК + Каррагенин	0,0013±0,0001	0,0009±0,0001	1,03±0,09**
30 – е сутки	Каррагенин	0,0018±0,0005	0,0009±0,0003	2,07±0,19*
	АСК+ Каррагенин	0,0013±0,0002	0,0008±0,0001	1,06±0,12**
	Гипоксен+ Каррагенин	0,0016±0,0002	0,0009±0,0002	1,78±0,43
	Гипоксен + АСК + Каррагенин	0,0014±0,0002	0,0009±0,0002	1,02±0,43**

Примечание: * – различие с контролем статистически значимо ($p < 0,05$).

** – различие с каррагенином статистически значимо ($p < 0,05$).



Выводы.

1. Гипоксен потенцирует противовоспалительных эффект АСК при остром каррагенин – индуцированным воспалении, что объективно подтверждается изменением массы и индекса стимуляции ПЛУ в динамике воспалительного процесса.

2. Комбинированное применение гипоксена с АСК приводит к нормализации показателя индекса стимуляции лимфоузлов к 14 суткам, в то время как, монотерапия АСК нормализует этот показатель только к 30 суткам после введения каррагенина.

Литература

1. Барчук М.А., Прилепова И. А. Динамика показателей перекисного окисления липидов и ферментного звена антирадикальной защиты под влиянием лечения пациентов с выраженным заболеванием // Современная гастроэнтерология.–2002.–№ 2 (8).–с. 59–61.
2. Игнатов Ю.Д., Кулес В.Г., Мазуров В.И. Клиническая фармакология нестероидных противовоспалительных средств.–М.: ГЭОТАР, 2010.–258 с.
3. Каратеев А.Е., Яхно Н.Н., Лазебник Л.Б. и др. Применение нестероидных противовоспалительных препаратов. Клинические рекомендации.–М.: ИМА пресс, 2009.– 167 с.
4. Насонов Е.Л. Нестероидные противовоспалительные препараты (Перспективы применения в медицине). М.: Анко, 2000.–143 с.
5. Насонов Е.Л. Нестероидные противовоспалительные препараты при ревматических заболеваниях: стандарт лечения // РМЖ.–2001.–Т. 9, № 7–8.–с. 265–270.
6. Новиков В. Е., Крюкова Н. О., Новиков А. С. Гастропротекторные свойства мексидола и гипоксена // Экспериментальная и клиническая фармакология.–2010.–Т. 73, № 5. –с. 15–18.
7. Рейхарг Д.В., Фисенко В.П., Хабриев Р.У. и др. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ.–М: ГЭОТАР–Медиа, 2005.– 389 с.
8. Biarnason I.T. The effects on NSAID on the small intestine: clinical implications // New Standarts in Arthritis Care.–1997.–V.6, № 2.–р. 2.
9. Brooks P.M. Treatment of rheumatoid arthritis: from symptomatic relief to potential cure // Br. J. Rheumatol.–1998.–V. 37.–р. 1265–1271.
10. Crapo J. D. Oxidative stress as an inhibitor of cytokine release and cell damage // First ERS Lung Science Conference.–2003.–р. 15–19.

INFLUENCE OF HYPOXEN AND ACETYLSALICYLIC ACID ON POPLITEAL LYMPH NODES IN ACUTE INFLAMMATION

**V.E. NOVIKOV
S.A. ILYHIN**

*Smolensk State
Medical Academy*

e-mail: chemtester@mail.ru

In the experiment on rats on the of model carragenan – induced inflammation of a paw the weight and an index of stimulation of popliteal lymph nodes is studied on the 1, 7, 14, 21, 30 days. It is shown, that hypoxen in a dose of 50 mg/kg stimulated effect of acetylsalicylic acid. While injecting both hypoxen and acetylsalicylic acid enterally with the use of carragenan the powerful anti – inflammatory effect detected which was represented by the index of the lymph nodes stimulation.

Keywords: inflammation, hypoxen, acetylsalicylic acid, lymph nodes.