



DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-165-5-15-21

## Изучение гастропротективного эффекта препарата Алфлутоп на модели индуцированной диклофенаком гастропатии у крыс

Куксгауз И. А., Шекунова Е. В., Кашкин В. А., Фаустова Н. М., Гушин Я. А., Макарова М. Н., Макаров В. Г.

ЗАО «Санкт-Петербургский институт фармации» 188663, Россия, Ленинградская область, Всеволожский район, городской поселок Кузьмолловский, ул. Заводская, дом 3, корпус 245

### Gastroprotective effect of Alflutop on diclofenac-induced gastropathy in rats

I. A. Kuksgauz, E. V. Shekunova, V. A. Kashkin, N. M. Faustova, Ya. A. Guschin, M. N. Makarova, V. G. Makarov

JSC "Institute of pharmacy", b. 245, 3, st. Zavodskaya, Kuzmolovskiy, Vsevolozhskiy district, Leningrad region, 188663, Russia

**Для цитирования:** Куксгауз И. А., Шекунова Е. В., Кашкин В. А., Фаустова Н. М., Гушин Я. А., Макарова М. Н., Макаров В. Г. Изучение гастропротективного эффекта препарата Алфлутоп на модели индуцированной диклофенаком гастропатии у крыс. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2019;166(5): 15–21. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-166-5-15-21

**For citation:** Kuksgauz I. A., Shekunova E. V., Kashkin V. A., Faustova N. M., Guschin Ya. A., Makarova M. N., Makarov V. G. Gastroprotective effect of Alflutop on diclofenac-induced gastropathy in rats. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2019;166(5): 15–21. (In Russ.) DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-166-5-15-21

Куксгауз Илона Александровна, фармаколог отдела экспериментальной фармакологии и токсикологии  
Шекунова Елена Васильевна, к.б.н., руководитель отдела экспериментальной фармакологии и токсикологии  
Кашкин Владимир Александрович, к.м.н., старший научный сотрудник отдела экспериментальной фармакологии и токсикологии

Фаустова Наталья Михайловна, к.х.н., старший научный сотрудник группы пептидов  
Гушин Ярослав Александрович, руководитель отдела гистологии и патоморфологии  
Макарова Марина Николаевна, д.м.н., заместитель директора по науке  
Макаров Валерий Геннадьевич, д.м.н., профессор, директор

Iлона A. Kuksgauz, pharmacologist, Department experimental pharmacology and toxicology; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2610-6888>

Elena V. Shekunova, Cand. of Bio. Sci., Head of Department experimental pharmacology and toxicology

Vladimir A. Kashkin, Cand. of Med. Sci., Senior Researcher of Department experimental pharmacology and toxicology; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7202-0233>, Scopus Author ID: 6701337632

Natalia M. Faustova, Cand. of Chem. Sci., Senior Researcher of the Group of Peptides

Yaroslav A. Guschin, Head of the department of Histology and Pathology, [guschin.ya@doclinika.ru](mailto:guschin.ya@doclinika.ru)

Marina N. Makarova, Doctor of Med. Sci., Deputy Director for Science; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3176-6386>

Valery G. Makarov, Doctor of Med. Sci., Director; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2447-7888>, Scopus Author ID: 7401690256

✉ *Corresponding author:*

**Куксгауз  
Илона Александровна**  
Iлона A. Kuksgauz  
[kuksgauz.ia@doclinika.ru](mailto:kuksgauz.ia@doclinika.ru)

## Резюме

**Целью исследования** являлась оценка гастропротективного эффекта препарата Алфлутоп, раствор для инъекций (К. О. Биотехнос С. А., Румыния) на модели развития гастропатии у крыс, вызванной приемом диклофенака.

**Материалы и методы:** крысам ежедневно (20 дней) вводили Алфлутоп (внутримышечно) и диклофенак (внутрижелудочно). Для определения уровня содержания простагландинов в гомогенатах желудков были сформированы 4 группы по 20 крыс (на 21-й день — эвтаназия 50% животных из каждой группы, на 41-й день — оставшихся); для патоморфологического исследования желудков — 2 группы по 20 крыс (на 21-й день — эвтаназия 50% животных из каждой группы, на 35-й день — оставшихся).

**Результаты:** диклофенак привел к развитию повреждений слизистой оболочки желудка. У 30% животных, получавших диклофенак сочетанно с препаратом Алфлутоп, патологических отклонений не выявлено, тогда как у 100% животных, получавших только диклофенак, наблюдались патологические изменения. На 35-й день исследования выявлено снижение частоты и выраженности десквамации эпителия в группе, получавшей Алфлутоп и диклофенак, по сравнению с контролем. Анализ уровня простагландинов (ПГ) в гомогенатах желудка показал, что диклофенак снизил уровни  $PGE_2$ ,  $PGF_{2\alpha}$  и метаболита  $PGI_2$ -6-keto- $PGF_{1\alpha}$ . После отмены диклофенака уровни ПГ продолжали снижаться, наиболее существенным было снижение  $PGF_{2\alpha}$  и 6-keto- $PGF_{1\alpha}$  (до 16 и 20 раз) по сравнению с контролем. Алфлутоп привел к нормализации уровней  $PGE_2$  и 6-keto- $PGF_{1\alpha}$  к 41-му дню эксперимента, нормализация уровня  $PGF_{2\alpha}$ , сниженного на фоне введения диклофенака, произошла на 21-й день, на 41-й день концентрации  $PGF_{2\alpha}$  превышали значения контрольной группы.

**Заключение:** таким образом, Алфлутоп способствовал более быстрому восстановлению нарушенного в результате приема диклофенака синтеза ПГ. Обсуждаются возможные механизмы гастропротективного действия препарата Алфлутоп.

**Ключевые слова:** Алфлутоп, язвенная болезнь, воспаление, крысы.

## Summary

The aim of the study was to evaluate the gastroprotective effect of Alflutop solution for injection (K. O. Biotechnos S. A., Romania) on gastropathy induced by diclofenac in rats.

**Materials and methods:** rats were treated with Alflutop (intramuscularly) and diclofenac (intra-gastrically) for 20 consecutive days. The levels of prostaglandins (PG) were estimated in stomach tissue homogenate supernatant using 4 groups, for the pathological study — 2 groups.

**Results:** diclofenac administration resulted in development of lesions of the gastric mucosa. The 30% of animals treated with diclofenac and Alflutop did not demonstrate any pathological abnormalities, whereas pathological changes were observed in 100% of animals treated with diclofenac only. The decrease in the frequency and severity of desquamation of the epithelium was detected in the animals treated with Alflutop and diclofenac compared with the diclofenac group. Measurement of PG in stomach tissue homogenates showed that diclofenac induced decrease of the  $PGE_2$ ,  $PGF_{2\alpha}$  and  $PGI_2$  metabolite — 6-keto- $PGF_{1\alpha}$ . After discontinuation of diclofenac, PG levels continued to decline. The decrease of  $PGF_{2\alpha}$  and 6-keto- $PGF_{1\alpha}$  was most pronounced (up to 16 and 20 times). Alflutop treatment was found to normalize the gastric levels of  $PGE_2$  and 6-keto- $PGF_{1\alpha}$  by the 41<sup>st</sup> day of the experiment. Reduced by diclofenac  $PGF_{2\alpha}$  level was reinstated in the Alflutop group on the 21<sup>st</sup> day, on the 41<sup>st</sup> day  $PGF_{2\alpha}$  concentration exceeded the levels of the control group.

**Conclusion:** thus, Alflutop therapy resulted in rapid recovery of PG synthesis which had been suppressed by diclofenac. The potential mechanisms of Alflutop gastroprotective effects are discussed.

**Keywords:** Alflutop, ulcer, inflammation, rat.

## Введение

Одним из наиболее серьезных побочных эффектов терапии с применением нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) является их негативное воздействие на органы желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), приводящее к формированию эрозивно-язвенных повреждений слизистой оболочки желудка (СОЖ). Причиной этого является механизм противовоспалительного действия НПВП, который связан с ингибированием активности циклооксигеназ. Поскольку ЦОГ участвуют в синтезе простагландинов (ПГ), ингибирование активности изоформ этого фермента неизбежно приводит к уменьшению продукции в СОЖ основных гастропротективных простагландинов [1–3], которые участвуют в формировании защитного слизистого слоя желудка от агрессивного воздействия соляной кислоты.

Повреждающее действие НПВП на слизистую оболочку желудка и двенадцатиперстной кишки определяется термином «НПВП гастропатия», и характеризуется появлением желудочных и ду-

оденальных эрозий/язв и развитием осложнений (кровотечений и перфораций) в результате приема НПВП [4, 5]. Степень повреждения органов ЖКТ зависит от специфичности действия НПВП в отношении изоформ ЦОГ. По данным клинических исследований, на фоне приема селективных НПВП наблюдается меньшая частота развития осложнений в отношении органов ЖКТ по сравнению с приемом неселективных НПВП [6].

Единственным классом лекарственных средств, доказавших свою эффективность в плане предотвращения НПВП-вызванной гастропатии, являются ингибиторы протонной помпы, что подтверждено многочисленными клиническими исследованиями и опытом использования данной группы препаратов в клинической практике [7]. Поскольку неселективные НПВП широко применяются в клинической практике, проблема поиска сопутствующей терапии, направленной на предотвращение развития НПВП-индуцированных гастропатий, является актуальной задачей.

Одним из перспективных направлений терапии патологий ЖКТ является использование препаратов биологического происхождения, преимуществами которых является их комплексное фармакологическое действие и хорошая переносимость. Алфлутоп обладает широким спектром эффектов, оказывая хондропротекторное и противовоспалительное действие, обладает анальгезирующим эффектом, регенераторной активностью, регулирует обмен веществ в хрящевой ткани. Препарат имеет сложный механизм действия. Компоненты препарата подавляют активность гиалуронидаз и биосинтез медиаторов воспаления; обладают антиоксидантным (за счет стимуляции активности супероксиддисмутазы) и гастропротективным действиями [8]. При проведении клинического исследования, в котором участвовали 20 пациентов с остеоартрозом и НПВП-индуцированной гастропатией, было показано, что применение препарата Алфлутоп является

безопасным и эффективным средством для лечения остеоартрита, при этом он повышает эффективность стандартной противоязвенной терапии, ускоряя заживление язв и эрозий желудка и двенадцатиперстной кишки, возникших при приеме НПВП [9].

Предполагается, что механизм гастропротективного действия препарата Алфлутоп может быть обусловлен его влиянием на синтез простагландинов СОЖ. С целью проверки этой гипотезы в данном исследовании было изучено влияние Алфлутопа на количественное содержание основных гастропротективных ПГ – PGE<sub>2</sub>, PGF<sub>2α</sub>, простаглицина PGI<sub>2</sub> и его метаболита – 6-кето-PGF<sub>1α</sub> в гомогенатах желудка крыс на фоне применения НПВП. Также было оценено влияние Алфлутопа на количественное содержание ПГ в СОЖ в физиологических условиях, без применения НПВП. Для индукции НПВП-вызванной гастропатии у крыс использовали неселективный ингибитор ЦОГ – диклофенак.

## Материалы и методы исследования

### Животные

В эксперименте было использовано 120 самцов аутбредных крыс (питомник «НПО «ДОМ ФАРМАЦИИ») массой 230–270 г возрастом 10–12 недель. Исследование одобрено для проведения биоэтической комиссией исследовательского

учреждения (№ 3.67/18 от 24 октября 2018 г.). Животных содержали в стандартных условиях окружающей среды и прозрачных пластиковых клетках группами по 5 особей.

### Препараты

В исследовании использовали диклофенак, таблетки 50 мг, серия 0100618 (ООО «Хемофарм», Россия) и Алфлутоп, раствор для инъекций, серия 3360418 (К. О. Биотехнос С. А., Румыния). Для приготовления доз для введения диклофенак растворяли

в воде дистиллированной и вводили внутривенно (в/в) в объеме 0,4 мл/кг. Раствор готовой лекарственной формы Алфлутопа вводили внутримышечно (в/м) в дозе 0,45 мл/кг.

### Дизайн исследования

По результатам пилотного исследования определена доза препарата диклофенак – 4 мг/кг, при длительном (в течение 20-ти дней) применении которой у крыс развивались признаки гастропатии. Алфлутоп использовали в дозе 0,45 мл/кг, которая с учетом межвидового коэффициента пересчета доз соответствовала 5-ти терапевтическим клиническим дозам.

В основном эксперименте животные были разделены на 6 групп. Для определения уровня содержания простагландинов в гомогенатах желудков (PGE<sub>2</sub>; PGF<sub>2α</sub>; PGI<sub>2</sub>; 6-кето-PGF<sub>1α</sub>) сформированы группы №№ 1–4 по 20 крыс в каждой (на 21-й день –

эвтаназия с помощью CO<sub>2</sub>-камеры 50% животных из каждой группы, на 41-й день – оставшихся). Для патоморфологического исследования желудков – группы №№ 5–6 по 20 крыс в каждой (на 21-й день – эвтаназия с помощью CO<sub>2</sub>-камеры 50% животных из каждой группы, на 35-й день – оставшихся). Индукцию патологии осуществляли путем ежедневного введения диклофенака всем группам, за исключением животных групп №№ 1 и 3, которые получали дистиллированную воду, в/ж. Терапию с применением Алфлутопа получали животные групп №№ 3, 4 и 6. Животные групп №№ 1, 2 и 5 получали физиологический раствор, в/м.

### Патоморфологическое исследование

Степень повреждения СОЖ при макроскопическом исследовании оценивали по степени выраженности патологических изменений полуколичественно в баллах: 0 – отсутствие изменений; 1 – слабо выраженные изменения; 2 – умеренно выраженные изменения; 3 – выраженные изменения. Точечные геморрагии и язвы: 0 – отсутствие; 1 – единичные; 2 – множественные.

У животных групп №№ 5 и 6 для гистологического исследования были взяты образцы ткани желудка. По общепринятой методике изготавливали срезы, которые окрашивали гематоксилином

и эозином. Анализ гистологических препаратов проводили при помощи светооптического микроскопа Accu-Score 3000 («Accu-Score», США) при увеличении 50 и 400.

Степень повреждения СОЖ при гистологическом исследовании оценивали по каждому из патологических признаков по степени выраженности полуколичественно в баллах: 1 – слабо выраженные изменения; 2 – умеренно выраженные изменения; 3 – выраженные изменения. Эрозии и язвы: 0 – отсутствие; 1 – наличие.

## Определение количественного содержания простагландинов в слизистой оболочке желудка

Сразу же после извлечения желудка животных групп №№ 1–4 промывали в охлажденном физиологическом растворе, помещали в жидкий азот на 30 секунд и замораживали при  $-80^{\circ}\text{C}$ .

Для получения гомогенатов использовали 0,1М фосфатный буферный раствор (рН=7,4), содержащий 1 мМ ЭДТА и 10 мкМ индометацина в соотношении 1:9. Образцы гомогенизировали с помощью измельчителя тканей Polytron ("Kinematica AG", Швейцария). Гомогенаты центрифугировали при 8000 g в течение 10 мин.

В гомогенатах определяли концентрацию простагландинов  $E_2$ ,  $F_{2\alpha}$ , 6-кето-PGF<sub>1 $\alpha$</sub>  и простаглицлина (PGI<sub>2</sub>) с помощью ИФА-наборов «Prostaglandin E<sub>2</sub> Elisa Kit-Monoclonal, № 514010», «Prostaglandin

F<sub>2 $\alpha$</sub>  Elisa Kit, № 516011», «6-keto Prostaglandin F<sub>1 $\alpha$</sub>  Elisa Kit, № 515211» (CaymanChemical, США) и ELISA Kit for Prostacyclin (PGI<sub>2</sub>), № CEA727Ge (Cloud Clone Corp., США). Перед началом анализа аликвоты гомогенатов желудка разбавляли буферным раствором для проведения ИФА-анализа (Elisa Buffer), входящим в состав наборов: для определения концентрации PGE<sub>2</sub> и PGF<sub>2 $\alpha$</sub>  – в 1000 раз, 6-keto-PGF<sub>1 $\alpha$</sub>  – в 10000 раз, PGI<sub>2</sub> – в 100 раз. Концентрация простагландинов рассчитана с учётом разбавления.

Концентрацию общего белка в гомогенатах желудка определяли биуретовым методом с помощью набора реагентов "Liquick Cor-Total protein" (№ 2 2–236, P. Z. Cormay S. A., Польша).

## Статистический анализ данных

Для оценки данных с признаками нормального распределения использован однофакторный дисперсионный анализ (ANOVA) с последующим межгрупповым сравнением с использованием теста Тьюки. Для анализа данных двух выборок с признаками нормального распределения использован

t-критерий Стьюдента, а для данных, не подчиняющихся закону нормального распределения – критерий Манна-Уитни. Различия были определены при уровне значимости  $p < 0,05$ . Статистический анализ выполняли с помощью программного обеспечения Statistica 10.0 (StatSoft, США).

## Результаты

### Патоморфологическое исследование

Введение диклофенака привело к развитию катарального гастрита, десквамации эпителия, в некоторых случаях наблюдались эрозивно-язвенные поражения СОЖ.

Выявлено значимое снижение частоты и выраженности десквамации эпителия на 35-й день эксперимента в группе, получавшей Алфлутоп,

по сравнению с контролем ( $p < 0,05$ , критерий Манн-Уитни). По результатам макроскопического исследования в группе, получавшей терапию Алфлутопом, частота встречаемости патологических изменений по сравнению с контролем была снижена на 30% как по окончании периода введения, так и после периода восстановления.

### Определение уровня простагландинов в слизистой оболочке желудка

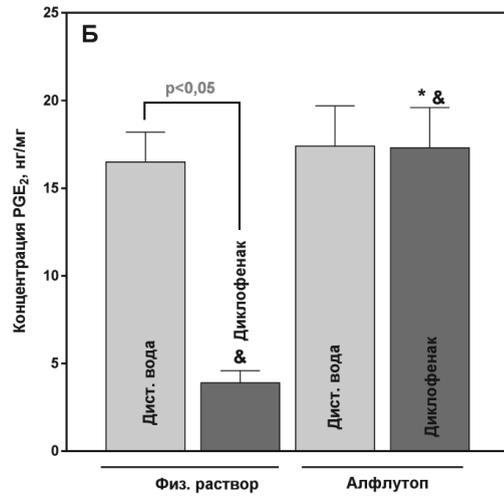
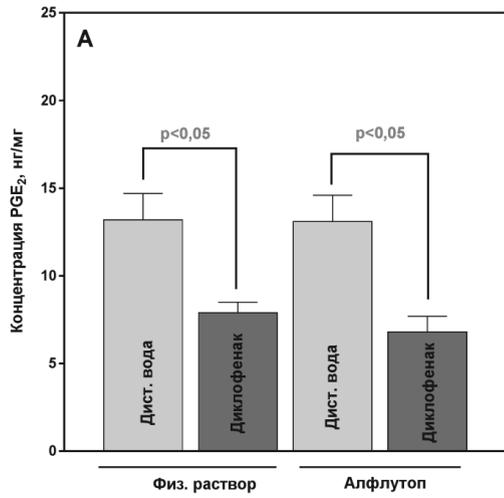
При проведении однофакторного дисперсионного анализа данных установлено значимое ( $p < 0,05$ ) влияние фактора «группа» на концентрацию всех исследованных ПГ как на 21-й, так и на 41-й дни эксперимента. 20-дневное введение диклофенака привело к значимому снижению уровней PGE<sub>2</sub>, PGF<sub>2 $\alpha$</sub>  и 6-keto-PGF<sub>1 $\alpha$</sub>  по сравнению с группами, не получавшими НПВП (рисунки 1–3).

После отмены диклофенака за 20 дней не произошло восстановления уровня ПГ, а наблюдалось еще большее снижение их концентраций по сравнению с 21-м днем эксперимента (рисунки 1–3). Алфлутоп существенно не повлиял на уровень ПГ у здоровых животных. При парном сравнении данных по каждому показателю, полученных на 21-й и 41-й день, выявлено статистически значимое увеличение уровней PGF<sub>2 $\alpha$</sub>  и 6-keto-PGF<sub>1 $\alpha$</sub>  на 41-й день эксперимента в группе без индукции патологии, получавшей Алфлутоп, что предположительно, вызвано индивидуальной вариабельностью показателей, поскольку

полученные результаты статистически значимо не отличаются от данных контрольной группы № 1 (критерий Тьюки,  $p > 0,05$ , рисунки 3 и 4).

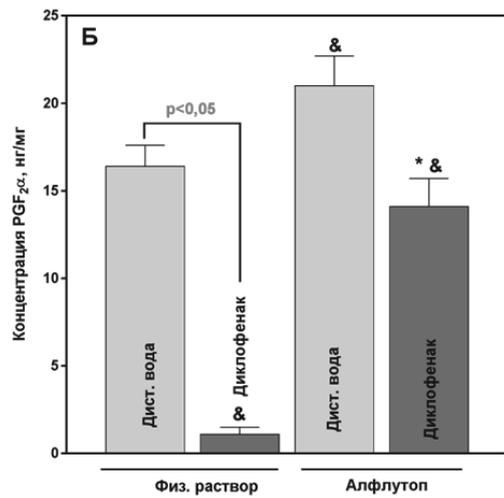
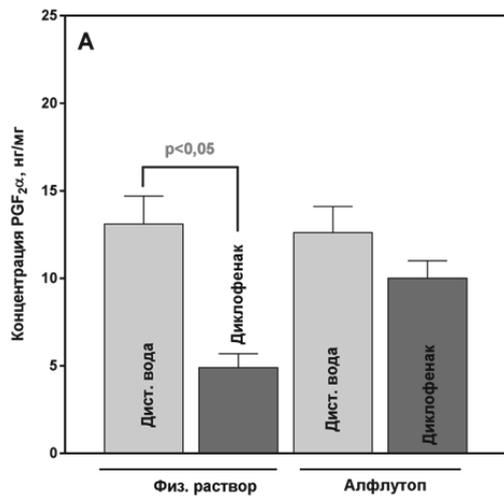
У животных со сформированной гастропатией терапия с использованием Алфлутопа привела к нормализации уровня PGE<sub>2</sub> и 6-keto-PGF<sub>1 $\alpha$</sub>  к 41-му дню эксперимента, а нормализация сниженного на фоне введения диклофенака уровня PGF<sub>2 $\alpha$</sub>  произошла уже на 21-й день исследования. На 41-й день концентрации PGF<sub>2 $\alpha$</sub>  превышали уровень группы контроля (рисунки 1–3).

Уровень простаглицлина был значительно ниже, чем уровень других ПГ. Наблюдалась тенденция к снижению PGI<sub>2</sub> на фоне введения диклофенака на 21-й день, Алфлутоп не повлиял на данный показатель. Действительно, более информативной для оценки влияния препаратов на уровень PGI<sub>2</sub> стала оценка количественного содержания его более стабильного метаболита 6-keto-PGF<sub>1 $\alpha$</sub>  (рисунок 3).



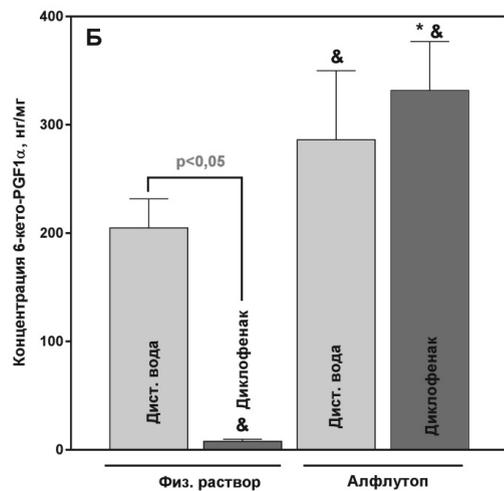
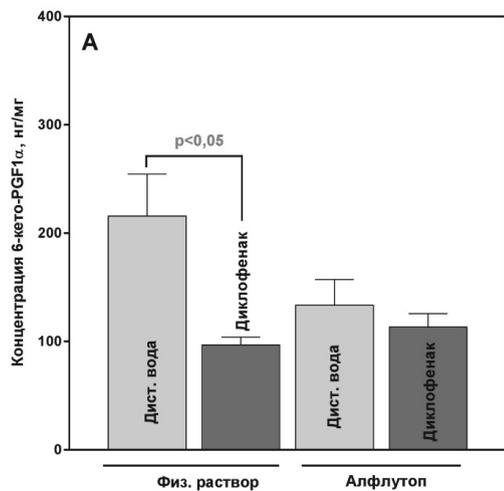
**Рисунок 1.**

Количественное содержание PGE<sub>2</sub> в гомогенатах желудка по окончании терапии препаратом Алфлутоп (21-й день эксперимента, А) и через 20 дней периода восстановления (41-й день эксперимента, Б). Данные представлены как среднее значение ± ошибка среднего, n=10. \* - p<0,05, статистически значимые отличия от контрольной группы, получавшей диклофенак, критерий Тьюки; & - p<0,05, статистически значимые отличия от соответствующей группы на 21-й день эксперимента, t-тест.



**Рисунок 2.**

Количественное содержание PGF<sub>2α</sub> в гомогенатах желудка по окончании терапии препаратом Алфлутоп (21-й день эксперимента, А) и через 20 дней периода восстановления (41-й день эксперимента, Б). Данные представлены как среднее значение ± ошибка среднего, n=10. \* - p<0,05, статистически значимые отличия от контрольной группы, получавшей диклофенак, критерий Тьюки; & - p<0,05, статистически значимые отличия от соответствующей группы на 21-й день эксперимента, t-тест.



**Рисунок 3.**

Количественное содержание 6-кето-PGF<sub>1α</sub> в гомогенатах желудка по окончании терапии препаратом Алфлутоп (21-й день эксперимента, А) и через 20 дней периода восстановления (41-й день эксперимента, Б). Данные представлены как среднее значение ± ошибка среднего, n=10. \* - p<0,05, статистически значимые отличия от контрольной группы, получавшей диклофенак, критерий Тьюки; & - p<0,05, статистически значимые отличия от соответствующей группы на 21-й день эксперимента, t-тест.

## Обсуждение

Введение диклофенака в течение 20-ти дней привело к развитию повреждений СОЖ, характеризующихся катаральным гастритом, десквамацией эпителия, в некоторых случаях наблюдались эрозивно-язвенные поражения слизистой. На 35-й день выявлено значимое снижение частоты и выраженности десквамации эпителия в группе, получавшей Алфлутоп, по отношению к контролю.

Полученные данные показали, что курсовое введение диклофенака привело к снижению уровней  $\text{PGE}_2$ ,  $\text{PGF}_{2\alpha}$  и 6-keto- $\text{PGF}_{1\alpha}$ . Уровень  $\text{PGE}_2$  непосредственно после окончания приема диклофенака был снижен на 40%, что сопоставимо с клиническими данными. Показано, что снижение уровня  $\text{PGE}_2$  на 50–76% происходит при курсовом приеме (от 7 до 30 дней) неселективных ингибиторов ЦОГ здоровыми добровольцами [10, 11].

Без назначения противовоспалительной терапии прекращение курса приема НПВП не приводит к восстановлению СОЖ в течение 1–3 месяцев [5]. Изучение отсроченного эффекта приема НПВП в клинике на здоровых добровольцах показало, что длительный прием ацетилсалициловой кислоты (81 мг, 45 дней, ежедневно) подавлял синтез  $\text{PGE}_2$  и  $\text{PGF}_{2\alpha}$  СОЖ, уровни ПГ через 72 ч не достигли значений контрольной группы [12]. У крыс после однократного введения ряда как селективных, так и неселективных НПВП, через 24 часа наблюдалось существенное (до 10-ти раз по сравнению с группой контроля) снижение  $\text{PGE}_2$  и  $\text{PGF}_{2\alpha}$  в СОЖ, через 14 дней восстановительного периода уровень этих ПГ все еще был значимо снижен после введения ряда препаратов [13]. В проведенном эксперименте наиболее существенным было отсроченное снижение уровней  $\text{PGF}_{2\alpha}$  и 6-keto- $\text{PGF}_{1\alpha}$  (в 16 и 20 раз, соответственно) по отношению к данным группы, не получавшей диклофенак. Для крыс характерна высокая чувствительность к эффектам НПВП в плане влияния на синтез ПГ. Даже однократное введение неселективного НПВП (индометацин, 100 мг/кг) приводило к снижению уровня  $\text{PGE}_2$  в гомогенатах желудка на 44,1% по сравнению с группой контроля [14]. Следует отметить, что в проведенном эксперименте период введения НПВП был длительным (20 дней), что превышает обычный рекомендованный курс приема НПВП в клинике (не более 7-ми дней). Вероятно, на нормализацию процесса синтеза ПГ после длительного курса приема необходимо большее количество времени.

Терапия с использованием Алфлутопа способствовала нормализации уровня  $\text{PGE}_2$  и 6-keto- $\text{PGF}_{1\alpha}$  к 41-му дню эксперимента, восстановление сниженного на фоне введения диклофенака уровня  $\text{PGF}_{2\alpha}$  произошло уже на 21-й день исследования, а на 41-й день концентрация  $\text{PGF}_{2\alpha}$  превышала уровень контрольной группы.

При применении ингибиторов ЦОГ нарушается соотношение количества простагландинов и лейкотриенов в сторону преобладания последних, так как в результате подавления ЦОГ начинает

преобладать синтез продуктов липоксигеназного пути превращения арахидоновой кислоты [15]. Также причиной возникновения нежелательных реакций может стать и нарушение баланса соотношения  $\text{PGE}_2/\text{PGF}_2$ . Алфлутоп может обладать ингибирующей активностью в отношении ферментов 5-ЛОГ и ЦОГ-2, как было показано для пептидно-фосфолипидного комплекса биологического происхождения, полученного из печени трески [16, 17]. Можно предположить, что Алфлутоп, снижая активность 5-ЛОГ, препятствует усилению дисбаланса между синтезом лейкотриенов и простагландинов и тем самым позволяет быстрее нормализовать синтез ПГ после отмены диклофенака.

Алфлутоп обладает антигиалуронидазной активностью и нормализует биосинтез эндогенной гиалуроновой кислоты, что также может обуславливать его влияние на синтез ПГ. Данные последних лет показывают, что гиалуроновая кислота может обладать как противо-, так и провоспалительными свойствами, в зависимости от молекулярной массы молекулы: высокомолекулярные полимеры обладают противовоспалительным действием, в то время как низкомолекулярные – провоспалительным [18]. В исследованиях *in vitro* (на клетках синовиальной жидкости пациентов, страдающих остеоартритом) показано, что гиалуроновая кислота в зависимости от дозы и молекулярной массы влияет на продукцию индуцированного IL-1 $\beta$  простагландина  $\text{E}_2$  ( $\text{PGE}_2$ ) [19]. Ингибирующий эффект гиалуроновой кислоты на продукцию провоспалительных цитокинов снижается по мере уменьшения молекулярной массы полимера [20]. Соответственно, полимеры определенной массы могут оказывать стимулирующее влияние на локальный синтез ПГ.

В отношении хондроитина сульфата, входящего в состав препарата Алфлутоп, в исследованиях *in vitro* и *in vivo* была показана его противовоспалительная активность и влияние на белки и клеточные сигнальные каскады, участвующие в развитии воспалительного процесса, в том числе и на различные подтипы матричных металлопротеаз [21–23]. Эти факторы играют роль в развитии воспалительного процесса в клетках СОЖ [24].

Следует отметить, что комплексный состав препарата Алфлутоп предполагает, что в реализацию его гастропротективного эффекта могут быть вовлечены различные фармакологические механизмы, которые, в том числе, направлены на модуляцию активности ферментов, вовлеченных в каскад арахидоновой кислоты.

Таким образом, полученные данные свидетельствуют о наличии гастропротективного эффекта у тестируемого препарата Алфлутоп на фоне применения НПВП (диклофенак). Результаты определения уровня простагландинов свидетельствуют о том, что гастропротективный эффект обусловлен стимулирующим влиянием Алфлутопа на сниженный в результате приема диклофенака уровень простагландинов слизистой оболочки желудка.

## Литература | References

1. *Kwiecien S., Magierowska K., Sliwowski Z., et al.* New insight into the mechanisms of gastroduodenal injury induced by nonsteroidal anti-inflammatory drugs: practical implications. *Pol Arch Med Wewn.* - 2015. - Vol. 125, № 3. - P. 191-8.
2. *Schoen R. T., Vender R. J.* Mechanisms of nonsteroidal anti-inflammatory drug-induced gastric damage // *Am J Med.* - 1989. - Vol. 86, № 4. - P. 449-58.
3. *Vane J. R., Botting R. M.* Mechanism of action of anti-inflammatory drugs. *Int J Tissue React.* - 1998. - Vol. 20, № 1. - P. 3-15.
4. *Roth S. H.* NSAID gastropathy. The central issue. *Drugs.* - 1990. - Vol. 40 Suppl 5. - P. 25-8.
5. *Шостак Н. А., Клименко А. А.* Нестероидные противовоспалительные препараты – современные аспекты их применения // *Клиницист.* - 2013. - Т. 7, № 3-4. - С. 53-61.  
*Shostak N. A., Klimenko A. A.* NONSTEROIDAL ANTI-INFLAMMATORY DRUGS: CURRENT ASPECTS OF THEIR USE. *The Clinician.* 2013;7(3-4):53-61. (In Russ.) <https://doi.org/10.17650/1818-8338-2013-3-4-53-61>
6. *Cryer B., Li C., Simon L. S., Singh G., et al.* GI-REASONS: a novel 6-month, prospective, randomized, open-label, blinded endpoint (PROBE) trial. *Am J Gastroenterol.* - 2013. - Vol. 108, № 3. - P. 392-400.
7. *Бурков С. Г., Арутюнов А. Т., П.А. Н.* Лечение НПВП-гастропатий в поликлинической практике // *Сибирский медицинский журнал.* - 2007. - Т. 7. - С. 116-118.  
*Burkov S. G., Arutyunov A. T., Nikiforov's P. A.* The treatment of NSAID-gastropathy in polyclinic practice. *The Siberian Medical Journal.* 2007;7(3):116-118. (In Russ.)
8. *Хасенова Г. П.* Алфлутоп® в практике врача (обзор литературы) // *Международный неврологический журнал.* - 2017. - Т. 6. - С. 84-92.  
*Hasenova G. P.* Alflutop® in medical practice (literature review). *International neurological journal.* 2017;6:84-92. doi: <http://dx.doi.org/10.22141/2224-0713.6.92.2017.111592>
9. *Дроздов В. Н., Коломиец Е. В.* Применение Алфлутопа у больных с остеоартрозом с НПВС-гастропатией // *Фарматека.* - 2005. - Т. 20. - С. 21.  
*Drozдов V. N., Kolomiec E. V.* The use of Alflutop in patients with osteoarthritis with NSAID gastropathy. *Pharmateca.* 2015;20:21.
10. *Gagliano-Juca T., Moreno R. A., Zaminelli T., et al.* Rebamipide does not protect against naproxen-induced gastric damage: a randomized double-blind controlled trial. *BMC Gastroenterol.* - 2016. - Vol. 16, № 1. - P. 58.
11. *Ferreira P. M., Gagliano-Juca T., Zaminelli T., et al.* Acetylsalicylic Acid Daily vs Acetylsalicylic Acid Every 3 Days in Healthy Volunteers: Effect on Platelet Aggregation, Gastric Mucosa, and Prostaglandin E2 Synthesis. *J Clin Pharmacol.* - 2016. - Vol. 56, № 7. - P. 862-8.
12. *Feldman M., Shewmake K., Cryer B.* Time course inhibition of gastric and platelet COX activity by acetylsalicylic acid in humans. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* - 2000. - Vol. 279, № 5. - P. G1113-20.
13. *Трубицына И. Е., Дроздов В. Н., Ткаченко Е. В., и соавт.* Моделирование повреждений слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта у крыс // *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология.* - 2011. - Т. 2. - С. 117-120.  
*Trubitsyna I. E., Drozdov V. N., Tkachenko E. V., et al.* Modeling damage of the mucous membrane of the gastrointestinal tract in rats. *Eksp Klin Gastroenterol.* 2011;(2):117-20.
14. *El-Ashmawy N. E., Khedr E. G., El-Bahrawy H. A., et al.* Gastroprotective effect of garlic in indomethacin induced gastric ulcer in rats. *Nutrition.* - 2016. - Vol. 32, № 7-8. - P. 849-54.
15. *Курсов С. В., Никонов В. В.* Циклооксигеназа. Физиологические эффекты, действие ингибиторов и перспективы дальнейшего применения парацетамола (аналитический обзор) // *Медицина неотложных состояний.* - 2016. - Т. 76. - С. 27-35.  
*Kursov S. V., Nikonov V. V.* Cyclooxygenase: Physiological Effects, Inhibitors Action and Perspectives of Paracetamol Usage. *Emergency medicine.* 2016;5 (76):27-35.
16. *Крышень К. Л., Рыдловская А. В., Гуцин Я. А., и соавт.* Оценка механизмов противовоспалительного действия препарата Афлогилекс, полученного из печени трески // *Медицинский академический журнал.* - 2012. - Т. 12. - С. 88-89.  
*Kryshen K. L., Rydlovskaya A. V., Gushchin Ya. A., et al.* Evaluation of the anti-inflammatory mechanisms of the drug Aflogilex obtained from cod liver. *Medical Academic Journal.* 2012;12(4):88-89.
17. *Крышень К. Л., Фаустова Н. М., Пожарицкая О. Н., и соавт.* Механизм противовоспалительного действия комплекса, выделенного из печени трески. Ингибирование ЦОГ-2 и 5-ЛОГ. (Сообщение № 2) // *Международный вестник ветеринарии.* - 2013. - Т. 1. - С. 80-84.  
*K. L. Kryshen, N. M. Faustova, O. N. Pozharit-skaya, et al.* Anti-inflammatory mechanisms of complex derived from the Cod liver. *Carra-geenan air pouch model in the rat.* *International bulletin of Veterinary Medicine.* 2013, vol. 1, pp. 80-84.
18. *Petrey A. C., de la Motte C. A.* Hyaluronan, a crucial regulator of inflammation. *Front Immunol.* - 2014. - Vol. 5. - P. 101.
19. *Yasui T., Akatsuka M., Tobetto K., et al.* The effect of hyaluronan on interleukin-1 alpha-induced prostaglandin E2 production in human osteoarthritic synovial cells. *Agents Actions.* - 1992. - Vol. 37, № 1-2. - P. 155-6.
20. *Yasuda T.* Hyaluronan inhibits cytokine production by lipopolysaccharide-stimulated U937 macrophages through down-regulation of NF-kappaB via ICAM-1. *Inflamm Res.* - 2007. - Vol. 56, № 6. - P. 246-53.
21. *Orth M. W., Peters T. L., Hawkins J. N.* Inhibition of articular cartilage degradation by glucosamine-HCl and chondroitin sulphate. *Equine Vet J Suppl.* - 2002.10.1111/j.2042-3306.2002.tb05423.x No34. - P. 224-9.
22. *Ronca F., Palmieri L., Panicucci P., Ronca G.* Anti-inflammatory activity of chondroitin sulfate. *Osteoarthritis Cartilage.* - 1998. - Vol. 6 Suppl A. - P. 14-21.
23. *Chan P. S., Caron J. P., Rosa G. J., Orth M. W.* Glucosamine and chondroitin sulfate regulate gene expression and synthesis of nitric oxide and prostaglandin E(2) in articular cartilage explants. *Osteoarthritis Cartilage.* - 2005. - Vol. 13, № 5. - P. 387-94.
24. *Pillinger M. H., Marjanovic N., Kim S. Y., Scher J. U., Izmirly P., Tolani S., Dinsell V., Lee Y. C., Blaser M. J., Abramson S. B.* Matrix metalloproteinase secretion by gastric epithelial cells is regulated by E prostaglandins and MAPKs. *J Biol Chem.* - 2005. - Vol. 280, № 11. - P. 9973-9.