

ОРИГИНАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

УДК 615.015.2

Влияние ингибиторов циклооксигеназы эторикоксиба и диклофенака натрия, а также их комбинаций с мексидолом на артериальное давление и гематологические показатели у крыс**А.Г. Васильчук , Е.А. Иванова* , А.И. Матюшкин ,
С.В. Алексеева , К.С. Качалов , Т.А. Воронина ***Научно-исследовательский институт фармакологии имени В.В. Закусова,
Россия, 125315, г. Москва, ул. Балтийская, д. 8***e-mail: iwanowaea@yandex.ru*

Изучено влияние курсового (2 и 3 нед., ежедневно, перорально) введения неселективного ингибитора циклооксигеназы диклофенака натрия (1 и 5 мг/кг) и селективного ингибитора циклооксигеназы-2 эторикоксиба (1 и 10 мг/кг), мексидола (сукцината 2-этил-6-метил-3-оксипиридина, 25 мг/кг) и комбинаций этих нестероидных противовоспалительных средств (НПВС) в дозе 1 мг/кг с мексидолом на артериальное давление, гематологические показатели и массу тела крыс. Установлено, что повышение давления у крыс наблюдается через 3 нед. введения НПВС: эторикоксиб в обеих дозах повышает и систолическое, и диастолическое давление, а диклофенак натрия в дозе 5 мг/кг влияет только на диастолическое давление. Мексидол предупреждает повышение давления при введении в комбинации с эторикоксибом. Изменение гематологических показателей зафиксировано через 2 нед. введения НПВС в максимальных дозах, что выражается в увеличении содержания отдельных групп лейкоцитов. Кроме того, при введении диклофенака натрия зарегистрированы повышенное содержание тромбоцитов и железодефицитная анемия, которая является признаком НПВС-ассоциированной энтеропатии. Показано, что оба НПВС негативно влияют на динамику прироста массы тела крыс, причем более выраженное действие оказывает диклофенак натрия. Сочетание диклофенака натрия и эторикоксиба с мексидолом не усиливает негативного действия НПВС на гематологические показатели и прирост массы тела крыс.

Ключевые слова: диклофенак натрия, эторикоксиб, мексидол, артериальное давление, гематологические показатели, крысы

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) являются наиболее частой причиной смерти во всем мире (около 31% смертей) [1], и в большинстве случаев пациенты с ССЗ вынуждены получать фармакотерапию пожизненно. Однако эти пациенты нередко страдают и сопутствующими заболеваниями, принимая лекарственные средства для купирования их симптомов, что может негативно влиять на фармакотерапию ССЗ [2]. В частности, симптомами сопутствующих заболеваний могут быть боль и воспаление, для устранения которых назначают препараты одной из самых распространенных фармакотерапевтических групп – нестероидные противовоспалительные средства (НПВС). Результаты клинических исследований свидетельствуют о том, что курсовой прием НПВС увеличивает риск смерти пациентов с перенесенным инфарктом миокарда [3].

Основной механизм действия НПВС – ингибирование фермента метаболизма арахидоновой кислоты циклооксигеназы (ЦОГ), за счет чего снижается интенсивность происходящего при воспалении образования простагландинов (ПГ).

Однако ПГ, наряду с участием в развитии воспаления и боли, регулируют разнообразные физиологические функции. Так, ПГ E_2 и I_2 обеспечивают цитопротекцию, и результатом ингибирования ЦОГ в желудочно-кишечном тракте (ЖКТ), а именно ее изоформы – ЦОГ-1, и, соответственно, подавления образования ПГ E_2 является такой класс-специфический побочный эффект НПВС как ulcerогенное действие. Оно может проявляться осложнениями как со стороны верхних отделов ЖКТ, такими как язва желудка и двенадцатиперстной кишки, так и со стороны тонкого кишечника – НПВС-ассоциированной энтеропатией. Эти осложнения ЖКТ могут сопровождаться кровопотерей, вызывающей железодефицитную анемию [4]. Кроме анемии НПВС вызывают такие гематологические осложнения, как нейтропению и агранулоцитоз [5].

Образующийся в основном под действием ЦОГ-2 ПГ I_2 является преобладающим ПГ в эндотелии сосудов; он ингибирует агрегацию тромбоцитов, вызывает расширение сосудов и предотвра-

щает пролиферацию гладкомышечных клеток в них. *In vitro* показано, что эффекты ПГ I₂ противоположны эффектам тромбосана A₂, за продукцию которого отвечает преимущественно ЦОГ-1 [6]. Несмотря на то, что риск тромбоэмболических осложнений при приеме НПВС в основном связывают с ингибированием ЦОГ-2 [7], как селективные ингибиторы ЦОГ-2, так и неселективные ингибиторы ЦОГ снижают уровень ПГ в почках, что приводит к нарушению почечной гемодинамики [8]. Влиянием на функцию почек объясняют вызываемое терапией этими препаратами повышение артериального давления (АД). В мульти-центровом двойном слепом рандомизированном плацебо-контролируемом клиническом исследовании было показано, что селективный ингибитор ЦОГ-2 эторикоксиб при курсовом приеме (90 мг в сутки, 15 сут) у пациентов в возрасте от 60 до 85 лет повышает и систолическое, и диастолическое давление, а неселективный ингибитор ЦОГ напроксен (500 мг два раза в сутки, 15 сут) — только диастолическое давление. Повышение АД на фоне курса НПВС авторы этого исследования связывают со снижением экскреции натрия с мочой, наиболее выраженном при приеме эторикоксиба. Кроме того, и эторикоксиб, и напроксен уменьшают экскрецию метаболита ПГ I₂ (ПГ, повышающего секрецию калия в почках) с мочой. Это подтверждает данные о том, что образование ПГ I₂ в организме осуществляется не только за счет ЦОГ-2, но и за счет ЦОГ-1 [9].

Риск возникновения побочных эффектов при приеме НПВС, особенно у пациентов, страдающих хроническими заболеваниями, в частности ССЗ, определяет интерес к разработке новых схем фармакотерапии этими препаратами с целью повышения ее безопасности. Одним из возможных вариантов может быть комбинирование НПВС с антиоксидантами. Экспериментально установлено, что антиоксидантные средства усиливают антиэкссудативное действие НПВС [10, 11], что предполагает возможность снижения доз НПВС при их применении в комбинации с антиоксидантами, а следовательно, и риска возникновения их нежелательных побочных эффектов. Одним из антиоксидантных средств, используемых в комбинации с НПВС, может рассматриваться разработанный в НИИ фармакологии имени В.В. Закусова (Москва, Россия) мексидол (сукцинат этилметилгидроксипиридина), обладающий антиоксидантными и мембраностабилизирующими свойствами, улучшающий микроциркуляцию и реологические свойства крови — в частности, стабилизирующий мембранные структуры эритроцитов и тромбоцитов при гемолизе [12]. В экспериментах на животных показано, что мексидол при однократном введении в дозе 25 мг/кг, в которой препарат не проявляет основных фармакологических эффектов, усиливает противовоспалительный эффект

диклофенака натрия и эторикоксиба в дозе 1 мг/кг до уровня, регистрируемого при введении этих НПВС в дозе 10 мг/кг [10], что не сопровождается отклонениями поведения животных, подобными зарегистрированным при введении диклофенака натрия и эторикоксиба в дозе 10 мг/кг [13].

В продолжение изучения эффектов комбинаций НПВС с мексидолом целью настоящего исследования является оценка влияния селективного ингибитора ЦОГ-2 эторикоксиба и неселективного ингибитора ЦОГ диклофенака натрия, а также их комбинаций с мексидолом на АД и гематологические показатели крыс при курсовом пероральном введении препаратов. Кроме того, в проводимом исследовании оценивали влияние препаратов на массу тела животных как параметр, характеризующий их общее состояние, на которое НПВС могут оказывать негативное влияние (преимущественно за счет ulcerогенного действия при введении неселективного ингибитора ЦОГ диклофенака натрия и за счет влияния на системную гемодинамику при введении селективного ингибитора ЦОГ-2 эторикоксиба).

Материалы и методы

Животные. В работе использовали белых аут-бредных крыс-самцов массой 240–280 г на начало эксперимента, полученных из питомника лабораторных животных филиала «Столбовая» Научного центра биомедицинских технологий ФМБА (Московская область, Россия). Организацию и проведение работ осуществляли в соответствии с ГОСТ 33216-2014 «Руководство по содержанию и уходу за лабораторными животными. Правила содержания и ухода за лабораторными грызунами и кроликами», ГОСТ 33215-2014 «Руководство по содержанию и уходу за лабораторными животными. Правила оборудования помещений и организации процедур» и Директивой 2010/63/EU Европейского Парламента и Совета Европейского Союза от 22 сентября 2010 г. по охране животных, используемых в научных целях. Проведение экспериментов одобрено Комиссией по биомедицинской этике НИИ фармакологии имени В.В. Закусова (протокол № 01 от 28.01.2021 г). Каждая группа животных включала на начало исследования 10 крыс.

Исследуемые препараты. Диклофенак натрия (Novartis Pharma Stein AG, Швейцария) применяли в дозах 1 мг/кг и 5 мг/кг; эторикоксиб (Merck Sharp & Dohme B.V., Нидерланды) — в дозах 1 мг/кг и 10 мг/кг; мексидол (ООО «НПК «ФАРМАСОФТ», Россия) — в дозе 25 мг/кг; использовали комбинации диклофенака натрия в дозе 1 мг/кг и мексидола в дозе 25 мг/кг, эторикоксиба в дозе 1 мг/кг и мексидола в дозе 25 мг/кг; растворителем служил физиологический раствор (ОАО НПК «ЭСКОМ», Россия). Основанием для выбора доз НПВС и мексидола при применении

в комбинации явились результаты проведенных ранее экспериментов, свидетельствующие о том, что мексидол в дозе 25 мг/кг усиливает противовоспалительный эффект диклофенака натрия и эторикоксиба в дозе 1 мг/кг до уровня, регистрируемого при их введении в дозе 10 мг/кг [10]. Для сравнения эффектов этих комбинаций с действием НПВС *per se* в эксперимент были добавлены группы животных, которым вводили НПВС в используемой в комбинациях дозе — 1 мг/кг, а также в увеличенной дозе для демонстрации дозозависимости изучаемых эффектов: 10 мг/кг — для эторикоксиба и 5 мг/кг — для диклофенака натрия. Изучаемые НПВС, мексидол, комбинации НПВС с мексидолом и физиологический раствор (контрольной группе) вводили перорально (ежедневно) на протяжении 21 сут.

Регистрация АД. АД у неанестезированных крыс измеряли неинвазивно с помощью окклюзионной хвостовой манжеты, используя систему Kent Scientific CODA Non-Invasive Blood Pressure System (Kent Scientific Corporation, США), работа которой основана на методе объемной регистрации давления. Адаптация животных перед тестированием длилась 15 мин, в течение которых иммобилизованные в индивидуальных акриловых фиксаторах крысы находились на нагревательной площадке (с температурой 36 °С), накрытые темной тканью. Во время тестирования для каждого животного 3 раза регистрировали показатели систолического и диастолического давления, вычисляя затем среднее значение. Систолическое и диастолическое давление измеряли до введения препаратов (фоновые значения), на 14 и 21 сут их введения.

Регистрация гематологических показателей. Образцы крови животных получали, ампутировав кончик хвоста, удаляя из пробы первые капли для предотвращения загрязнения и возможной ошибки при измерении. На гематологическом анали-

заторе Mindray BC-2800Vet (Mindray, Китай) регистрировали следующие гематологические показатели: абсолютное содержание лейкоцитов, лимфоцитов, моноцитов, гранулоцитов, эритроцитов и тромбоцитов; гемоглобин. Гематологические показатели регистрировали до введения препаратов (фоновые значения) и на 14 сут после их введения.

Регистрация массы тела крыс. На протяжении эксперимента регистрировали массу тела крыс, вычисляя ее прирост на 6, 10, 15, 19 и 22 сут как разницу зафиксированной в эти дни массы тела со значением в 1 сут введения препаратов перед их введением (фоновые значения).

Статистическую обработку результатов экспериментов осуществляли с помощью свободной программной среды вычислений R версии 4.0.4. Нормальность распределения данных проверяли критерием Шапиро-Уилка с последующей оценкой межгруппового равенства дисперсий критерием Бартлетта. Так как распределение в выборках отличалось от нормального, использовали критерий Краскела-Уоллиса с последующим парным сравнением выборок с помощью апостериорного критерия Данна. Результаты представляли в виде медианы (Me) и межквартильного размаха (Q1–Q3). Различия между группами считали статистически значимыми при $p \leq 0,05$.

Результаты и их обсуждение

Показатели АД у крыс, зарегистрированные до начала курсового введения препаратов, находились в пределах 126–134 мм рт. ст. для систолического давления и 86–104 мм рт. ст. для диастолического давления. Через 2 нед. показатели АД в контрольной группе (курсовое введение физиологического раствора) сохранились в пределах тех же величин и составили 132,7 мм рт. ст. для систолического АД и 94,67 мм рт. ст. — для диастолического АД (табл. 1).

Таблица 1

Влияние диклофенака натрия, эторикоксиба и их комбинаций с мексидолом (курсовое введение) на артериальное давление (мм рт. ст.) крыс, результаты представлены в виде медианы (Me) и межквартильного размаха (Q1–Q3)

Группа	14 сут введения препаратов		21 сут введения препаратов	
	Систолическое давление	Диастолическое давление	Систолическое давление	Диастолическое давление
Контроль	132,7 (125,3–141,8)	94,67 (82,50–110,25)	130,3 (126,3–135,5)	90,5 (81,42–96,83)
Мексидол 25мг/кг	135,2 (129,2–138,6)	97,58 (88,08–99,75)	133,0 (125,0–140,0)	94,33 (79,50–105,00)
Диклофенак 1 мг/кг	139,3 (126,0–144,0)	99,00 (97,00–106,58)	151,0 (133,0–164,3)	111,33 (99,50–117,42)
Диклофенак 5 мг/кг	134,0 (123,5–143,5)	88,17 (85,00–96,08)	141,9 (134,8–154,1)	113,3 (106,7–130,7)*
Диклофенак 1мг/кг+ Мексидол 25 мг/кг	138,8 (120,1–144,7)	94,67 (86,00–103,88)	126,7 (125,3–141,5)	101,00 (89,33–105,67)
Эторикоксиб 1 мг/кг	153,5 (131,9–169,9)	109,0 (95,58–124,88)	155,3 (143,2–165,5)*#	110,00 (107,8–114,7)*#
Эторикоксиб 10 мг/кг	146,7 (135,7–150,0)	102,33 (89,33–109,17)	154,0 (148,1–166,8)*#	116 (99,67–130,67)*#
Эторикоксиб 1мг/кг + Мексидол 25 мг/кг	131,3 (129,0–146,0)	99,67 (90,58–104,92)	133,3 (119,7–140,3)	93,83 (89,17–96,42)

Примечания: * — $p < 0,05$ по сравнению с контрольной группой, критерий Данна;

— $p < 0,05$ по сравнению с соответствующей комбинацией НПВС и мексидола, критерий Данна;

Каждая группа животных на начало исследования включала 10 крыс.

Диклофенак натрия в дозах 1 и 5 мг/кг (перорально) после двухнедельного введения не изменял, по сравнению с контролем, уровни АД. Вместе с тем, при трехнедельном ведении в дозе 5 мг/кг диклофенак натрия значимо увеличивал диастолическое давление на 25,2% по сравнению с показателем контрольной группы (табл. 1).

Эторикоксиб в дозах 1 и 10 мг/кг (перорально) через 2 нед. введения вызывал у животных некоторое повышение АД по сравнению с контролем, но эти изменения были статистически незначимыми (табл. 1). Через 3 нед. введения эторикоксиба в дозах 1 и 10 мг/кг (перорально) у крыс отмечалось независимое от дозы статистически значимое повышение АД. Так, эторикоксиб в дозе 1 мг/кг по сравнению с контролем повышал диастолическое давление на 21,5% и систолическое – на 19,2%, а в дозе 10 мг/кг – на 28,2% и 18,2% соответственно (табл. 1).

Полученные экспериментальные данные о более выраженном влиянии на АД эторикоксиба по сравнению с диклофенаком натрия согласуются с результатами клинических исследований. Так, в программе клинических исследований MEDAL (многонациональная программа оценки долгосрочного назначения эторикоксиба и диклофенака при артрите) установлено, что частота возникновения вазоренальных побочных эффектов, в том числе и повышение АД, была выше при назначении пациентам эторикоксиба, чем при применении диклофенака натрия [14].

Мексидол в дозе 25 мг/кг (перорально, ежедневно, 2 и 3 нед.) значимого влияния на АД у крыс не оказывал (табл. 1). Однако его применение совместно с эторикоксибом в дозе 1 мг/кг в течение 3 нед. предупреждало повышение АД у крыс, зарегистрированное при курсовом введении только одного селективного ингибитора ЦОГ-2 (табл. 1). Известно, что назначение мексидола совместно с бисопрололом способствует более эффективной коррекции АД, что приводит к уменьшению дозы бисопролола у пациентов [15].

ПГ могут оказывать влияние на форменные элементы крови. Так, *in vitro* было показано, что ПГ E2 в концентрации 0,1 μ моль/л (в течение 4 сут) подавляет жизнеспособность лейкоцитов, определяемую по числу живых клеток после их инкубации в присутствии этого ПГ [16]. Кроме того, согласно клиническим данным проявлением НПВС-ассоциированной энтеропатии (вследствие снижения образования «цитопротекторных» ПГ), которая в большинстве случаев протекает бессимптомно [15], может быть железодефицитная анемия вследствие вызванной повреждением слизистой оболочки тонкого кишечника кровопотери [17–19]. В клиническом эндоскопическом исследовании у 71% пациентов с остеоартрозом, ревматоидным артритом или неспецифическим артритом, принимавших НПВС на протяжении 3 мес., выявлено повреждение слизистой оболочки тонкого кишечника [20].

Значения гематологических показателей, зарегистрированные до начала введения изучаемых

Таблица 2

Влияние диклофенака натрия, эторикоксиба и их комбинаций с мексидолом на гематологические показатели (14 сут введения препаратов), результаты представлены в виде медианы (Me) и межквартильного размаха (Q1–Q3)

Группа	Лейкоциты $\times 10^9$ /л	Лимфоциты $\times 10^9$ /л	Моноциты $\times 10^9$ /л	Гранулоциты $\times 10^9$ /л	Эритроциты $\times 10^{12}$ /л	Гемоглобин, г/л	Тромбоциты $\times 10^9$ /л
Контроль	12,15 (11,10–13,40)	8,30 (7,55–9,28)	0,3 (0,23–0,4)	3,4 (2,95–3,8)	6,96 (6,6–7,29)	130,5 (124,5–136,5)	535,5 (499–753)
Мексидол 25мг/кг	13,0 (9,4–15,35)	7,60 (6,53–8,575)	0,35 (0,2–0,48)	4,9 (2,5–5,1)	6,62 (6,28–6,803)	124,5 (118,8–128,2)	606 (595–670)
Диклофенак 1 мг/кг	11,7 (10,72–13,5)	7,4 (6,43–8,78)	0,3 (0,3–0,4)	4,0 (3,63–4,5)	6,64 (6,54–6,88)	120 (118,0–127,8)	674,5 (580,2–746,8)
Диклофенак 5 мг/кг	21,10 (16,48–22,95)*	10,4 (8,15–11,11)	0,6 (0,45–0,7)*	8,82 (6,9–12,15)*#	5,07 (4,47–6,2)*#	96 (80,5–109,0)*#	905 (801–994)*#
Диклофенак 1мг/кг+ Мексидол 25 мг/кг	14,45 (12,45–15,78)	8,65 (7,18–10,9)	0,45 (0,3–0,53)	4,55 (4,3–5,28)	6,65 (6,47–7,4)	122,5 (117,5–132,8)	661 (644–713,5)
Эторикоксиб 1 мг/кг	15,05 (11,57–16,85)	8,9 (6,63–10,45)	0,4 (0,3–0,5)	4,9 (4,08–6,0)	6,66 (6,2–6,87)	120,0 (118–125,8)	661 (602,2–686)
Эторикоксиб 10 мг/кг	16,1 (13,0–20,3)	8,2 (7,05–9,6)	0,5 (0,4–0,7)	6,3 (5,9–9,5)*	6,59 (6,46–7,1)	121 (119–123,5)	684 (657–744)
Эторикоксиб 1мг/кг + Мексидол 25 мг/кг	15,35 (11,35–17,35)	8,25 (6,98–9,55)	0,4 (0,3–0,5)	4,75 (3,625–7,425)	6,87 (6,68–7,05)	121,5 (120,2–129,5)	679,5 (661,2–755)

Примечания: * – $p < 0,05$ по сравнению с контрольной группой, критерий Данна;
– $p < 0,05$ по сравнению с соответствующей комбинацией НПВП и мексидола, критерий Данна;
Каждая группа животных на начало исследования включала 10 крыс.

Таблица 3

Влияние диклофенака натрия, эторикоксиба и их комбинаций с мексидолом на прирост массы тела животных, результаты представлены в виде медианы (Me) и межквартильного размаха (Q1–Q3)

Группа	Изменение массы тела крыс относительно их массы в 1 сутки перед введением препаратов, г:				
	6 сут	10 сут	15 сут	19 сут	22 сут
Контроль	41,0 (37,0–49,5)	69,0 (51,5–78,0)	72,0 (66,0–92,0)	78,5 (67,5–94,3)	90,5 (83,0–102,5)
Мексидол 25 мг/кг	37,5 (32,3–42,5)	59,0 (51,5–64,8)	89,5 (86,8–94,0)	91,5 (89,0–95,5)	100,5 (77,0–109,8)
Диклофенак 1 мг/кг	24,0 (20,0–38,0)*	44,0 (36,8–58,8)	73,5 (67,3–94,0)	77,0 (71,0–95,0)	82,0 (66,5–96,8)
Диклофенак 5 мг/кг	-5,0 (-23,0–5,0)*	-2,5 (-44,3–11,0)*	-0,5 (-42,3–30,0)*	-10,0 (58,5–38,5)*	8,0 (-57,0–46,0)*
Диклофенак 1 мг/кг + Мексидол 25 мг/кг	28,5 (25,0–36,8)*	43,00 (34,3–61,5)	73,5 (61,5–82,8)	82,50 (64,3–91,5)	95,0 (72,3–109,5)
Эторикоксиб 1 мг/кг	24,5 (23,0–32,3)*	44,50 (34,0–56,3)*	70,5 (62,5–93,3)	79,0 (66,3–100,3)	96,5 (85,8–125,0)
Эторикоксиб 10 мг/кг	32,0 (18,5–35,0)*	45,0 (35,0–47,5)*	60,0 (42,0–67,5)*	66,0 (58,0–70,0)	71,0 (62,0–82,0)
Эторикоксиб 1 мг/кг + Мексидол 25 мг/кг	30,0 (23,0–34,0)	48,0 (40,0–52,0)	63,0 (57,0–67,0)	68,0 (64,5–75,3)	77,0 (66,0–83,0)

Примечания: * – $p < 0,05$ по сравнению с контрольной группой, критерий Данна;
Каждая группа животных на начало исследования включала 10 крыс.

препаратов, статистически не различались между собой и были в пределах референсных значений. Двухнедельный курс введения как неселективного ингибитора ЦОГ диклофенака натрия в дозе 5 мг/кг, так и селективного ингибитора ЦОГ-2 эторикоксиба в дозе 10 мг/кг приводил к изменению показателей общего анализа крови. Диклофенак натрия вызывал значимое увеличение содержания лейкоцитов на 73,7% за счет моноцитов (их количество повышалось на 50%) и гранулоцитов (их количество повышалось на 159,4%). Эторикоксиб повышал уровень наименее чувствительных к цитотоксическим воздействиям лейкоцитов [16] – гранулоцитов – на 85,3%. Мексидол (25 мг/кг) в сочетании с диклофенаком натрия и эторикоксибом не усиливал негативного действия НПВС на гематологические показатели (табл. 2).

Двухнедельное введение диклофенака натрия в дозе 5 мг/кг приводило к развитию железодефицитной анемии у крыс – значимо снижалось содержание эритроцитов (на 27,2%) и гемоглобина (на 26,4%) – и повышению содержания тромбоцитов (на 69%) (табл. 2), что является проявлением НПВС-ассоциированной энтеропатии. В пользу этого свидетельствует зарегистрированная в эксперименте гибель 4 из 10 крыс только в группе животных, которым вводили диклофенак натрия в дозе 5 мг/кг. Вскрытие выведенных из эксперимента по его завершении и погибших крыс выявило видимые язвенные дефекты ЖКТ только у двух животных, которым вводили диклофенак натрия в дозе 5 мг/кг. Однако у всех крыс, которым вводили неселективный ингибитор ЦОГ в дозе 5 мг/кг, наблюдались истончение стенок желудка и кишечника, их вздутие, заброс желчи в желудок; остатки пищи в ЖКТ практически отсутствовали, что является симптомами развившегося при введении НПВС воспаления ЖКТ.

У крыс, которым вводили диклофенак натрия в дозе 5 мг/кг, на протяжении трехнедельного опыта был зарегистрирован наименьший прирост массы тела. При этом в течение первых 19 сут введения препарата разница массы тел крыс относительно значений массы тела перед началом терапии была ниже нуля. При введении диклофенака натрия в дозе 1 мг/кг прирост массы тела был значимо ниже, чем в контрольной группе, на протяжении первых 6 сут введения (табл. 3). Мексидол при курсовом применении в дозе 25 мг/кг значимого влияния на массу тела крыс не оказывал, а при введении комбинации диклофенака натрия в дозе 1 мг/кг с мексидолом (25 мг/кг) сниженная динамика прироста массы тела наблюдалась в течение первых 6 сут (табл. 3).

Сниженная динамика набора массы тела была зафиксирована и при курсовом введении эторикоксиба: в дозе 10 мг/кг препарат значимо влиял на набор веса в течение 15 сут применения, а в дозе 1 мг/кг – в течение 10 сут. При применении комбинации эторикоксиба в дозе 1 мг/кг с мексидолом в дозе 25 мг/кг значимого влияния на набор массы тела не наблюдалось (табл. 3).

Таким образом, курсовое (3-недельное, ежедневное, пероральное) введение крысам как неселективного ингибитора ЦОГ диклофенака натрия (5 мг/кг), так и селективного ингибитора ЦОГ-2 эторикоксиба (1 и 10 мг/кг) приводит к повышению АД, более выраженному при введении эторикоксиба. Наряду с этим, диклофенак натрия при двухнедельном введении способен вызвать энтеропатию у животных. Комбинация эторикоксиба (1 мг/кг) с мексидолом (25 мг/кг) предупреждает повышение АД и благоприятно влияет на набор массы тела крыс. Зарегистрированная способность мексидола предупреждать вызванное введением эторикоксиба повышение АД, скорее всего, объясняется способностью препарата улучшать

микроциркуляцию, реологические свойства крови, а также его метаболитным действием. Следует отметить, что мексидол в дозе 25 мг/кг не изменяет АД у крыс. Ранее было показано, что мексидол в этой дозе усиливает противовоспалительное действие диклофенака натрия и этиорикоксиба на моделях экссудативного воспаления у крыс и мышей [10].

Полученные в проведенном исследовании данные свидетельствуют о безопасности использования мексидола (25 мг/кг) в сочетании с ди-

клофенаком натрия (1 мг/кг) и этиорикоксибом (1 мг/кг), а также о способности мексидола снижать побочные эффекты этиорикоксиба (повышение АД) при комбинации препаратов.

Работа выполнена в рамках Госзадания по теме № 0521-2019-0007. Эксперименты проведены с соблюдением этических норм работы с животными и одобрены локальным этическим комитетом. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Benjamin E.J., Blaha M.J., Chiuve S.E., et. al. Heart disease and stroke statistics—2017 update: A report from the American Heart Association // *Circulation*. 2017. Vol. 135. N 10. P. e146–e603.
2. Danelich I.M., Wright S.S., Lose J.M., Tefft B.J., Cicci J.D., Reed B.N. Safety of nonsteroidal antiinflammatory drugs in patients with cardiovascular disease // *Pharmacotherapy*. 2015. Vol. 35. N 5. P. 520–535.
3. Gislason G.H., Jacobsen S., Rasmussen J.N., Rasmussen S., Buch P., Friberg J., Schramm T.K., Abildstrom S.Z., Køber L., Madsen M., Torp-Pedersen C. Risk of death or reinfarction associated with the use of selective cyclooxygenase-2 inhibitors and nonselective nonsteroidal antiinflammatory drugs after acute myocardial infarction // *Circulation*. 2006. Vol. 113. N 25. P. 2906–2913.
4. Fortun P.J., Hawkey C.J. Nonsteroidal antiinflammatory drugs and the small intestine // *Curr. Opin. Gastroen.* 2007. Vol. 23. N 2. P. 134–141.
5. Andrés E., Maloisel F. Idiosyncratic drug-induced agranulocytosis or acute neutropenia // *Curr. Opin. Hematol.* 2008. Vol. 15. N 1. P. 15–21.
6. FitzGerald G.A. Coxibs and cardiovascular disease // *New Engl. J. Med.* 2004. Vol. 351. N 17. P. 1709–1711.
7. Mukherjee D., Nissen S.E., Topol E.J. Risk of cardiovascular events associated with selective COX-2 inhibitors // *J. Am. Med. Assoc.* 2001. Vol. 286. N 8. P. 954–959.
8. Lucas G.N.C., Leitão A.C.C., Alencar R.L., Xavier R.M.F., Daher E.D.F., Silva Junior G.B. Pathophysiological aspects of nephropathy caused by non-steroidal anti-inflammatory drugs // *Braz. J. Nephrol.* 2019. Vol. 41. N 1. P. 124–130.
9. Schwartz J.I., Thach C., Lasseter K.C., Miller J., Hreniuk D., Hilliard D.A., Snyder K.M., Gertz B.J., Gottesdiener K.M. Effects of etoricoxib and comparator nonsteroidal anti-inflammatory drugs on urinary sodium excretion, blood pressure, and other renal function indicators in elderly subjects consuming a controlled sodium diet // *J. Clin. Pharmacol.* 2007. Vol. 47. N 12. P. 1521–1531.
10. Ivanova E.A., Matyushkin A.I., Vasilchuk A.G., Voronina T.A. Ability of mexidol to enhance antiexudative effect of diclofenac sodium and etoricoxib in rats and mice with carrageenan-induced edema // *Moscow Univ. Biol. Sci. Bull.* 2021. Vol. 76. N 2. P. 46–51.
11. Хазанов В.А. Фармацевтические композиции на основе нестероидных противовоспалительных средств. Патент на изобретение RU 2191582. Бюлл. № 30. 2002.
12. Воронина Т.А. Мексидол: основные нейropsychotropic эффекты и механизм действия // *Фарматека*. 2009. Т. 180. № 6. С. 28–31.
13. Ivanova E.A., Matyushkin A.I., Vasilchuk A.G., Voronina T.A. Effect of cyclooxygenase inhibitors etoricoxib and diclofenac sodium and their combinations with mexidol on behavior in rats // *Moscow Univ. Biol. Sci. Bull.* 2021. Vol. 76. N 3. P. 123–129.
14. Cannon C.P., Curtis S.P., FitzGerald G.A., Krum H., Kaur A., Bolognese J.A., Reicin A.S., Bombardier C., Weinblatt M.E., Heijde D., Erdmann E., Laine L. Cardiovascular outcomes with etoricoxib and diclofenac in patients with osteoarthritis and rheumatoid arthritis in the Multinational Etoricoxib and Diclofenac Arthritis Long-term (MEDAL) programme: a randomised comparison // *Lancet*. 2006. Vol. 368. N 9549. P. 1771–1781.
15. Нечаева Г.И., Кореннова О.Ю., Булахова Е.Ю., Козырева В.А., Курочкина С.Д. Использование препарата мексидол для оптимизации лечения артериальной гипертензии у лиц молодого возраста // *Мед. вестн.* 2008. Т. 6. № 433. С. 433–434.
16. Kutyrev I.A., Franke F., Büscher J., Kurtz J., Scharsack J.P. *In vitro* effects of prostaglandin E2 on leucocytes from sticklebacks (*Gasterosteus aculeatus*) infected and not infected with the cestode *Schistocephalus solidus* // *Fish Shellfish Immun.* 2014. Vol. 41. N 2. P. 473–481.
17. Park S.C., Chun H.J., Kang C.D., Sul D. Prevention and management of non-steroidal anti-inflammatory drugs-induced small intestinal injury // *World J. Gastroenterol.* 2011. Vol. 17. N 42. P. 4647–4653.
18. Fortun P.J., Hawkey C.J. Nonsteroidal antiinflammatory drugs and the small intestine // *Curr. Opin. Gastroenterol.* 2007. Vol. 23. N 2. P. 134–141.
19. Lim Y.J., Yang C.H. Non-steroidal anti-inflammatory drug-induced enteropathy // *Clin. Endosc.* 2012. Vol. 45. N 2. P. 138–144.
20. Graham D.Y., Opekun A.R., Willingham F.F., Qureshi W.A. Visible small-intestinal mucosal injury in chronic NSAID users // *Clin. Gastroenterol. H.* 2005. Vol. 3. N 1. P. 55–59.

Поступила в редакцию 31.10.2021

После доработки 29.12.2021

Принята в печать 02.02.2022

RESEARCH ARTICLE

Effect of cyclooxygenase inhibitors etoricoxib and diclofenac sodium and their combinations with mexidol on arterial pressure and hematological indices in rats

A.G. Vasilchuk , E.A. Ivanova* , A.I. Matyushkin ,
S.V. Alekseeva , K.S. Kachalov , T.A. Voronina 

Zakusov Institute of Pharmacology, Russia, 125315, Moscow, Baltiyskaya str., 8

**e-mail: iwanowaea@yandex.ru*

The effect of course administration (orally, once a day, during 2 and 3 weeks) of the non-selective cyclooxygenase (COX) inhibitor diclofenac sodium (1 and 5 mg/kg) and selective COX-2 inhibitor etoricoxib (1 and 10 mg/kg), 2-ethyl-6-methyl-3-hydroxypyridine succinate (mexidol, 25 mg/kg) and combinations of this non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs, 1 mg/kg) and mexidol on arterial pressure, hematological indices and body weight of rats was evaluated. Blood pressure increase in rats is observed after three weeks of NSAID administration. Etoricoxib at both doses increases the systolic and diastolic pressure, while diclofenac sodium at a dose of 5 mg/kg affects diastolic pressure only. Mexidol prevents blood pressure increase when administered in combination with etoricoxib. Administration of NSAIDs at maximum doses for two weeks was associated with an increase in certain groups of leukocytes. In addition, diclofenac sodium increased the number of platelets and induced iron deficiency anemia, which is a symptom of NSAID-induced enteropathy. Both NSAIDs negatively affect weight gain in rats, with diclofenac sodium having a more pronounced effect. The combination of diclofenac sodium and etoricoxib with mexidol does not enhance the negative effects of NSAIDs on hematological parameters and weight gain in rats.

Keywords: diclofenac sodium, etoricoxib, mexidol, arterial pressure, hematological indices, rats

Funding: This study was performed under the state assignment of Zakusov Institute of Pharmacology, project number 0521-2019-0007.

Сведения об авторах

Васильчук Анастасия Геннадьевна — мл. науч. сотр. лаборатории психофармакологии НИИ фармакологии имени В.В. Закусова. Тел.: 8-495-601-24-14; e-mail: jimlev@mail.ru

Иванова Елена Анатольевна — канд. фарм. наук, ст. науч. сотр. лаборатории психофармакологии НИИ фармакологии имени В.В. Закусова. Тел.: 8-495-601-24-14; e-mail: iwanowaea@yandex.ru

Матюшкин Александр Иванович — канд. биол. наук, мл. науч. сотр. лаборатории психофармакологии НИИ фармакологии имени В.В. Закусова. Тел.: 8-495-601-24-14; e-mail: matyushkin.alex@gmail.com

Алексеева Светлана Витальевна — ст. науч. сотр. лаборатории лекарственной токсикологии НИИ фармакологии имени В.В. Закусова. Тел.: 8-495-601-21-89; e-mail: alexeeva.sv@mail.ru

Качалов Кирилл Сергеевич — инженер 1-й категории лаборатории лекарственной токсикологии НИИ фармакологии имени В.В. Закусова. Тел.: 8-495-601-21-89; e-mail: kkachalov@mail.ru

Воронина Татьяна Александровна — проф., докт. мед. наук, зав. лабораторией психофармакологии НИИ фармакологии имени В.В. Закусова. Тел.: 8-495-601-24-14; e-mail: voroninata38@gmail.ru