

УДК 547.461.3:615.015.11

ДОСЛІДЖЕННЯ ПРОТИЗАПАЛЬНОЇ АКТИВНОСТІ МАЛДІАНУ ЗА УМОВ ПАТОЛОГІЙ РІЗНОГО ГЕНЕЗУ

Н.Г.Вахніна

Коледж Національного фармацевтичного університету

Ключові слова: похідні малонової кислоти; протизапальна дія; малдіан; карагеніновий набряк; формаліновий набряк; декстрановий набряк; гістаміновий набряк

THE STUDY OF THE ANTI-INFLAMMATORY ACTIVITY OF MALDIAN IN PATHOLOGICAL CONDITIONS OF DIFFERENT GENESIS

N.G.Vakhnina

Pharmacy College of the National University of Pharmacy

Key words: malonic acid derivatives; anti-inflammatory action; maldian; carrageenan edema; formalin edema; dextrin edema; histamine edema

The anti-inflammatory activity of a new compound – di-(2,4-dimethyl) anilide malonate, the code name – “Maldian”, has been studied in the article. The study of the anti-inflammatory action of Maldian and research aimed at the selection of its effective dose were carried out on models of carrageenan foot edema, formalin foot edema, dextran foot edema and histamine foot edema in rats. It has been found that Maldian exhibits the maximum anti-exudative action in the dose of 7.3 mg/kg. The anti-inflammatory activity of Maldian does not depend on the pathology genesis (phlogogenic agents: carrageenan, formalin, dextran, histamine) or is not inferior to the efficacy of the reference drug Diclofenac sodium in the dose of 8 mg/kg. Maldian (di-(2,4-dimethyl) anilide malonate) is a promising compound for further pharmacological study and introduction into medical practice as a new modern drug with the anti-inflammatory action.

Переважає більшість захворювань сучасної людини має у своєму патогенезі реакцію запалення, яка є типовим патологічним процесом та супроводжується комплексом структурних, функціональних і метаболічних порушень як на рівні органу, так і на рівні клітини, а також часто ускладнюється або супроводжується болючим синдромом [5].

Відомим ефективним засобом у фармакотерапії гострого та хронічного запалення є нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП), які на сьогоднішній день приймають мільйони пацієнтів. За даними ВООЗ кількість пацієнтів, які отримують терапію НПЗП, складає близько 30 млн осіб, серед них 40% – особи похилого віку, і цей показник постійно збільшується [2, 7].

Фармакологічний профіль сучасних НПЗП поєднує анальгетичну, протизапальну, жарознижуючу дію, що і зумовлює широке застосування цього класу препаратів [8]. Відомо, що

призначення НПЗП сприяє також поліпшенню якості життя та виживаності пацієнтів, але також необхідно відзначити, що існуючі НПЗП мають суттєві недоліки, а саме індукують розвиток гастропатій, порушення роботи печінки, нирок та ін. [9].

Розробка та впровадження в медичну практику принципів нових НПЗП, які поряд із високою фармакологічною активністю не індукують розвиток небажаних реакцій, є актуальним питанням сучасної фармації [6].

Перспективною сполукою у цьому аспекті можна вважати ди-(2,4-диметил) анілід малонової кислоти, синтезований вченими НФаУ під керівництвом проф. Безуглого П.О.

Метою даної роботи було вивчення протизапальної дії ди-(2,4-диметил) аніліду малонової кислоти, у подальшому «малдіан», та проведення пошукових досліджень з вибору ефективної дози за умов запалення різного генезу.

Матеріали та методи

Дослідження протизапальної дії малдіану проводили на білих нелінійних щурах-самцях масою 180-220 г. Були сформовані групи по 8 тварин у кожній. Тварини утримувались у стандартних умовах віварію ЦНДЛ НФаУ відповідно до правил GLP. При роботі виконували вимоги Директиви Ради ЄС із питань захисту тварин, які використовуються для експериментальних та інших наукових цілей. Досліди здійснювали згідно з «Правилами проведення робіт з використанням експериментальних тварин» (Страсбург, 18.03.86) [4].

Протизапальну дію досліджували за умов відтворення запальної реакції різного генезу на експериментальних моделях, рекомендованих ДЕЦ України для доклінічних досліджень, а саме на моделях карагенінового, формалінового, декстранового та гістамінового набряків стопи у щурів [1].

Гострий карагеніновий набряк викликали субплантарним введенням 0,1 мл 1% розчину

карагеніну [1]. Для уточнення механізму антиексудативної дії малдіану моделювали формаліновий набряк веденням у стопу 0,1 мл 3% розчину формаліну [1], декстранове запалення – введенням 0,1 мл 6% розчину декстрану та гістаміновий набряк – введенням 0,1 мл 0,1% розчину гістаміну [1].

Досліджувану сполуку вводили експериментальним тваринам внутрішньошлунково у дозах 3,6 мг/кг, 7,3 мг/кг, 14,6 мг/кг, остання доза відповідає $1/20 LD_{50}$. У якості препарату порівняння був обраний відомий НПЗП диклофенак натрію (таблетки виробництва «Novartis Pharma») у дозі 8 мг/кг, яка рекомендована для експериментальних досліджень на щурах.

Отримані експериментальні дані обробляли статистично з використанням t-критерію Стьюдента [3].

Результати та їх обговорення

Карагенін – індуковане запалення, яке характеризується багатоступеневим механізмом патогенезу. У перші 30-90 хв карагенінового набряку у патогенезі беруть участь переважно гістамін та серотонін. У інтервалі 1,5-2,5 години задіяна система кінінів, а на 3-4 години розвитку ексудації спостерігається активність простагландинів та лейкотрієнів. Таким чином, модель карагенінового набряку дозволяє у динаміці дослідити вираженість протизапальної дії досліджуваної речовини та з'ясувати механізм її реалізації.

Результати дослідження антиексудативної дії малдіану за умов карагенінового набряку наведені у табл. 1.

Встановлено, що малдіан у дозах 3,6 мг/кг, 7,3 мг/кг, 14,6 мг/кг чинить значну протизапальну дію. На першу годину запалення середня антиексудативна активність малдіану у різних дозах становить 23,9%, на 2 години – 32,2%, на 3 години – 42,7% із максимумом на 4-ту годину запалення – 50,3% (табл. 1).

Таблиця 1

Антиексудативна активність малдіану та диклофенаку натрію за умов карагенінового набряку (n = 40)

| Умови досліджу | Доза, мг/кг | Антиексудативна активність, % | | | |
|-------------------|-------------|-------------------------------|-------------|-----------------|----------------|
| | | година запалення | | | |
| | | 1 год | 2 год | 3 год | 4 год |
| Малдіан | 3,6 | 20,5±0,32 | 28,7±0,43 * | 34,6±0,84 * # § | 41,6±0,63* # § |
| Малдіан | 7,3 | 26,3±0,84 | 35,7±1,72 | 48,8±2,12 | 56,9±0,97 |
| Малдіан | 14,6 | 25,1±1,74 | 32,4±1,70 | 44,7±3,10 | 51,6±2,80 |
| Диклофенак натрію | 8,0 | 24,0±2,10 | 33,0±2,70 | 46,2±2,20 | 55,0±2,30 |

Примітки:

- 1) * – статистично значущі відмінності з показниками групи малдіану в дозі 7,3 мг/кг, $p < 0,05$;
- 2) # – статистично значущі відмінності з показниками групи малдіану в дозі 14,6 мг/кг, $p < 0,05$;
- 3) § – статистично значущі відмінності з показниками групи диклофенаку натрію в дозі 8 мг/кг, $p < 0,05$.

Таблиця 2

Антиексудативна активність малдіану та диклофенаку натрію за умов формалінового набряку (n = 40)

| Умови досліджу | Доза, мг/кг | Антиексудативна активність, % | | | |
|-------------------|-------------|-------------------------------|-----------|-----------|------------------------|
| | | година запалення | | | |
| | | 1 год | 2 год | 3 год | 4 год |
| Малдіан | 3,6 | 9,1±1,54 | 30,6±1,61 | 37,9±1,87 | 38,5±1,47* # § |
| Малдіан | 7,3 | 12,2±1,75 [§] | 35,1±1,73 | 42,1±1,93 | 51,3±1,56 [§] |
| Малдіан | 14,6 | 13,0±1,36 [§] | 32,4±1,48 | 37,8±1,52 | 48,6±1,90 [§] |
| Диклофенак натрію | 8,0 | 3,2±1,85 | 31,3±1,92 | 39,4±1,33 | 28,2±1,84 |

Примітки:

- 1) * – статистично значущі відмінності з показниками групи малдіану в дозі 7,3 мг/кг, $p < 0,05$;
- 2) # – статистично значущі відмінності з показниками групи малдіану в дозі 14,6 мг/кг, $p < 0,05$;
- 3) § – статистично значущі відмінності з показниками групи диклофенаку натрію в дозі 8 мг/кг, $p < 0,05$.

Аналізуючи отримані результати, можна зробити висновок, що нова сполука малдіан має антициклооксигеназний механізм дії, інгібує синтез простагландинів та лейкотрієнів в осередку запалення.

Слід зазначити, що ди-(2,4-диметил) анілід маленової кислоти у дозі 3,6 мг/кг статистично значуще поступається активності вольгарену на другу, третю та четверту години запальної реакції.

Встановлено, що малдіан характеризується вираженим до-

зозалежним антиексудативним ефектом, так на 3 та 4 години карагенінового запалення малдіан у дозі 3,6 мг/кг виявляє значно меншу протизапальну дію, ніж у дозах 7,3 мг/кг та 14,6 мг/кг.

Наступним фрагментом роботи було дослідження активності малдіану за умов формалінового набряку, патогенез якого характеризується значною деструкцією мембранних білків. Результати дослідження антиексудативної дії малдіану на моделі формалінового набряку наведені у табл. 2.

Таблиця 3

Антиексудативна активність малдіану та диклофенаку натрію за умов декстранового набряку (n = 40)

| Умови досліджу | Доза, мг/кг | Антиексудативна активність, % | | | |
|-------------------|-------------|-------------------------------|---------------------------|-------------|-----------|
| | | година запалення | | | |
| | | 1 год | 2 год | 3 год | 4 год |
| Малдіан | 3,6 | 17,6±1,41* | 21,5±1,61* # ⁵ | 48,8±3,17 * | 51,6±4,09 |
| Малдіан | 7,3 | 24,5±1,44 | 36,6±2,13 | 65,1±2,91 | 64,4±3,15 |
| Малдіан | 14,6 | 21,4±1,74 | 32,0±1,70 | 51,6±3,10 | 58,7±2,82 |
| Диклофенак натрію | 8,0 | 23,2±2,15 | 34,1±3,11 | 51,4±4,27 | 63,7±4,30 |

Примітки:

- 1) * – статистично значущі відмінності з показниками групи малдіану в дозі 7,3 мг/кг, p<0,05;
- 2) # – статистично значущі відмінності з показниками групи малдіану в дозі 14,6 мг/кг, p<0,05;
- 3) ⁵ – статистично значущі відмінності з показниками групи диклофенаку натрію в дозі 8 мг/кг, p<0,05.

Таблиця 4

Антиексудативна активність малдіану та диклофенаку натрію за умов гістамінового набряку (n = 40)

| Умови досліджу | Доза, мг/кг | Антиексудативна активність, % | |
|-------------------|-------------|-------------------------------|--------------------|
| | | 1 година запалення | 2 година запалення |
| Малдіан | 3,6 | 25,4±1,37 * | 31,7±2,20 * # |
| Малдіан | 7,3 | 31,8±1,33 | 44,5±1,78 |
| Малдіан | 14,6 | 28,9±1,92 | 37,4±1,84 |
| Диклофенак натрію | 8,0 | 29,2±1,90 | 41,7±1,74 |

Примітки:

- 1) * – статистично значущі відмінності з показниками групи малдіану в дозі 7,3 мг/кг, p<0,05;
- 2) # – статистично значущі відмінності з показниками групи диклофенаку натрію в дозі 8 мг/кг, p<0,05.

Малдіан у діапазоні доз 3,6-14,6 мг/кг чинить значну протизапальну дію за умов формалінового набряку. На першу годину експерименту ди-(2,4-диметил) анілід малонової кислоти перевищує ефективність препарату порівняння, причому малдіан у дозі 3,6 мг/кг перевищує активність диклофенаку натрію у 2,8 рази, у дозі 7,3 мг/кг – у 3,8 рази (p<0,05), у дозі 14,6 мг/кг – у 4,1 рази (p<0,05).

За умов формалінового набряку підтверджена дозозалежність протизапальної дії. Активність нової сполуки збільшується при введенні дози 7,3 мг/кг відносно дози 3,6 мг/кг (з вірогідною різницею показників на 4 го-

дину) та дещо знижується при дозуванні 14,6 мг/кг (табл. 2).

Також слід зазначити, що на 4 годину запалення малдіан в усіх досліджуваних дозах вірогідно перевищує дію диклофенаку натрію. Малдіан перевищує активність препарату порівняння за спроможністю інгібувати розвиток ексудативної реакції у 1,3 рази у дозі 3,6 мг/кг (p<0,05), у дозі 7,3 мг/кг – у 1,8 рази (p<0,05), у дозі 14,6 мг/кг – у 1,7 рази (p<0,05).

Наступний етап дослідження було проведено на моделі декстранового набряку. Результати дослідження наведені у табл. 3.

Відомо, що введення розчину декстрану сприяє вивільнен-

ню біогенних амінів – гістаміну та серотоніну. Антиексудативна активність малдіану у діапазоні доз 3,6-14,6 мг/кг за період дослідження коливається від 17,6% до 65,1%. Статистично значущу різницю показників встановлено за умов введення малдіану у дозі 3,6 мг/кг відносно дозування 7,3 мг/кг та 14,6 мг/кг на другу годину експерименту.

За умов введення нової сполуки у дозі 3,6 мг/кг її протизапальна активність вірогідно нижче за диклофенак натрію на першу, другу та третю години запалення.

Максимальний антифлогенний ефект досліджуваної сполуки виявлено при введенні її у дозі 7,3 мг/кг. Слід відзначити, що ди-(2,4-диметил) анілід малонової кислоти виявляє тенденцію до перевищення протизапальної активності препарату порівняння диклофенаку натрію, так наприклад, на третю годину розвитку ексудативної декстранової реакції нова сполука на 14% переважає дію диклофенаку натрію.

З метою підтвердження протизапальної активності малдіану вивчали його протизапальну дію на моделі гістамінового набряку. Введення гістаміну чинить негативний вплив на гуморальну ланку регуляції мікроциркуляції. Гістамін, який є досить потужним медіатором запалення, активує біохімічні та патофізіологічні механізми розвитку ексудативної реакції.

Результати дослідження антиексудативної дії малдіану на моделі гістамінового набряку наведені у табл. 4.

На моделі ексудативної індукованої гістаміном реакції малдіан у дозі 3,6 мг/кг вірогідно поступається ефективності сполуки у дозі 7,3 мг/кг (табл. 4), що є підтвердженням встановленої у попередніх дослідках дозозалежної протизапальної активності ди-(2,4-диметил) аніліду малонової кислоти.

Максимальну антиексудативну активність чинить малдіан у

дозі 7,3 мг/кг, яка не має статистично значущої різниці з показниками групи препарату порівняння диклофенаку натрію у дозі 8 мг/кг.

ВИСНОВКИ

Нова сполука ди-(2,4-диметил) анілід маленової кислоти під умовною назвою «малдіан» чинить максимальну антиексудативну активність у дозі 7,3 мг/кг.

Антифлогенна дія малдіану знаходиться на рівні відомого препарату порівняння диклофенаку натрію у дозі 8 мг/кг.

Протизапальна активність досліджуваної сполуки не залежить від генезу патології та виявляє однаково потужну ефективність за умов експериментального запалення, індукованого різ-

ними флогенними об'єктами (карагенін, формалін, декстран, гістамін).

За результатами проведених досліджень малдіан можна вважати перспективною речовиною для подальшого фармакологічного вивчення і розробки сучасного вітчизняного лікарського препарату з протизапальною дією.

ЛІТЕРАТУРА

1. Доклінічні дослідження лікарських засобів: Метод. рекомендації. / За ред. О.В. Стефанова. – К.: Авіценна, 2001. – 528 с.
2. Пахомова И.Г., Павлова Е.Ю. // *Consilium medicum. Приложение «Неврол./ревматол.»*. – 2014. – №1. – С. 14-18.
3. Програма статистического анализа. Режим электронного доступа: www.analystsoft.com/ru
4. Резников О.Г. // *Эндокринология*. – 2003. – Т. 8, №1. – С. 142-145.
5. Chaparro M., Gisbert J.P. // *Gastroenterol. Hepatol.* – 2015. – Vol. 26. – P. 210-215.
6. Hanke T., Merk D., Steinhilber D. et al. // *Pharmacol. Ther.* – 2015. – Vol. 25. – P. 163-168.
7. Miazina M.A., Bagaeva T.R., Filaretova L.P. // *Russ. Fiziol. Zh. Im. I. M. Sechenova*. – 2014. – №100 (12). – P. 1421-1430.
8. Mkontwana N., Novikova N. // *Cochrane Database Syst. Rev.* – 2015. – Vol. 29 (3). – P. 450-456.
9. Seyed Mirzaei S.M., Zahedi M.J., Shafiei Pour S. // *Middle East J. Dig. Dis.* – 2015. – Vol. 7 (4). – P. 241-244.

ДОСЛІДЖЕННЯ ПРОТИЗАПАЛЬНОЇ АКТИВНОСТІ МАЛДІАНУ ЗА УМОВ ПАТОЛОГІЙ РІЗНОГО ГЕНЕЗУ

Н.Г.Вахніна

Коледж Національного фармацевтичного університету

Ключові слова: похідні маленової кислоти; протизапальна дія; малдіан; карагеніновий набряк; формаліновий набряк; декстрановий набряк; гістаміновий набряк

Стаття присвячена дослідженню протизапальної активності нової сполуки ди-(2,4-диметил) аніліду маленової кислоти під умовною назвою «малдіан». Вивчення протизапальної дії малдіану та пошукові дослідження з вибору ефективної дози були проведені на моделях карагенінового, формалінового, декстранового та гістамінового набряків у щурів. Встановлено, що малдіан чинить максимальну антиексудативну дію у дозі 7,3 мг/кг. Протизапальна активність малдіану не залежить від генезу патології (флогенні об'єкти: карагенін, формалін, декстран, гістамін) та не поступаєть ефективності препарату порівняння диклофенаку натрію у дозі 8 мг/кг. Малдіан (ди-(2,4-диметил) анілід маленової кислоти) є перспективною речовиною для подальшого фармакологічного вивчення і впровадження у медичну практику як нового сучасного вітчизняного лікарського препарату з протизапальною дією.

ИЗУЧЕНИЕ ПРОТИВОСПАЛИТЕЛЬНОЙ АКТИВНОСТИ МАЛДИАНА В УСЛОВИЯХ ПАТОЛОГИЙ РАЗНОГО ГЕНЕЗА

Н.Г.Вахнина

Колледж Национального фармацевтического университета

Ключевые слова: производные маленовой кислоты; противовоспалительное действие; малдиан; каррагениновый отек; формалиновый отек; декстрановый отек; гистаминовый отек

Статья посвящена исследованию противовоспалительной активности нового соединения ди-(2,4-диметил) анилида маленовой кислоты под условным названием «малдиан». Изучение противовоспалительного действия малдиана и исследования, направленные на выбор его эффективной дозы, были проведены на моделях каррагенинового, формалинового, декстранового и гистаминового отеков стопы у крыс. Установлено, что малдиан проявляет максимальное антиэкссудативное действие в дозе 7,3 мг/кг. Противовоспалительная активность малдиана не зависит от генеза патологии (флогенные агенты: каррагенин, формалин, декстран, гистамин) и не уступает эффективности препарата сравнения диклофенака натрия в дозе 8 мг/кг. Малдиан (ди-(2,4-диметил) анилид маленовой кислоты) является перспективным соединением для дальнейшего фармакологического изучения и внедрения в медицинскую практику в качестве нового современного отечественного лекарственного препарата с противовоспалительным действием.

Адреса для листування:

61140, м. Харків, вул. О.Невського, 18.

Тел. (50) 888-61-07. E-mail: natavaha@mail.ua.

Коледж Національного фармацевтичного університету

Надійшла до редакції 06.01.2016 р.